



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

TESIS DOCTORAL

**“ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS REPRODUCTIVOS EN
PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS”**

BÁRBARA CASTRO MARTÍN

Madrid, 2017

RESUMEN

Bárbara Castro Martín

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS REPRODUCTIVOS EN PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina.

Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España 2017.

Introducción

Originariamente descrita hace ya más de 300 años, la endometriosis es una enfermedad estrógeno dependiente, de curso crónico y fisiopatología inflamatoria, prevalente en todo el mundo desde un 5 hasta un 30% de mujeres en edad reproductiva. Su característica esencial es la proliferación de tejido endometrial en localizaciones ectópicas, fuera del útero pero incluso también fuera de la pelvis.

La endometriosis se asocia típicamente a síntomas clínicos como el dolor pélvico crónico e infertilidad. La prevalencia de endometriosis en pacientes infértiles alcanza cifras del 50% suponiendo alrededor de un 10-15% de las indicaciones de reproducción asistida. La afectación que esto supone tanto en la calidad de vida de las pacientes como a nivel económico y social, hace del binomio endometriosis - infertilidad un apasionante campo de estudio que se ha convertido en las últimas décadas en un continuo reto para pacientes y profesionales.

Los mecanismos propuestos para explicar la relación entre endometriosis y la disfunción reproductiva son muchos y controvertidos. Basándose en ellos, se han estudiado ampliamente diferentes opciones terapéuticas para el manejo de la infertilidad asociada a endometriosis pero salvo la *fecundación in vitro*, ninguna de ellas ha demostrado claramente su eficacia. A pesar de esto, clásicamente se ha considerado que el pronóstico de estas pacientes para la citada técnica de reproducción asistida, resulta inferior al compararlo con el de otras indicaciones subsidiarias del tratamiento. Si bien, esto también ha generado un intenso debate en la literatura.

Hipótesis

Un diagnóstico precoz y manejo coordinado multidisciplinar de la paciente con endometriosis, permite mejorar su pronóstico reproductivo alcanzando resultados comparables a los de otras indicaciones de reproducción asistida. La edad parece el factor más determinante para el éxito de la fecundación in vitro también en este grupo de pacientes.

Objetivo

Analizar los resultados obtenidos en un grupo de pacientes con infertilidad y endometriosis atendidas en un centro de referencia nacional para el tratamiento de esta patología como es el Hospital Universitario La Paz (HULP). Demostrar como un diagnóstico precoz y abordaje multidisciplinar resultan determinantes para el éxito reproductivo de estas pacientes.

Material y Métodos

Se realizó una revisión analítica de carácter descriptivo y enfoque retrospectivo, de 105 ciclos de fecundación in vitro realizados en la Unidad de Reproducción Humana del HULP durante un periodo de 24 meses comprendidos entre enero de 2013 y diciembre de 2014.

Se evaluaron las características así como los resultados obtenidos de dichos tratamientos en base a tasas de implantación, gestación y recién nacido vivo; comparando los diferentes estadios de afectación por la enfermedad entre sí, con los resultados globales del servicio y con los datos nacionales e internacionales publicados en la literatura.

Resultados

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados reproductivos del grupo de endometriosis leve frente a severa ni tampoco entre ambos tipos de afectación respecto a los globales de la Unidad de Reproducción Asistida en el mismo periodo estudiado. Las tasas de implantación, gestación, aborto y recién nacido vivo del grupo analizado, resultan así mismo comparables a los resultados nacionales e internacionales reportados en la literatura.

Conclusiones

La edad resulta determinante en el pronóstico reproductivo de la paciente con infertilidad ligada a endometriosis. El diagnóstico precoz y manejo coordinado en unidades multidisciplinarias permite a estas pacientes tratar su infertilidad mediante fecundación in vitro con unas tasas de éxito comparables a las que presentan otras indicaciones para dicha técnica.



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

TESIS DOCTORAL

**“ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS REPRODUCTIVOS EN
PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS”**

Doctorando: BÁRBARA CASTRO MARTÍN

**Directores: ALICIA HERNÁNDEZ GUTIÉRREZ
ISRAEL ORTEGA SÁNCHEZ**

Madrid, 2017

*“Te quiero no por quien eres sino por
quien soy cuando estoy contigo”*

...

Gabriel García Márquez

A Iván

A mis padres

A mis amigos y maestros

Para todos los que hacéis de mí mejor profesional
y sobretodo, mejor persona.

AGRADECIMENTOS

A la Dra. Alicia Hernández, directora de esta tesis, por ser mi mentora, mi compañera y mi amiga. Gracias por confiar en mí incondicionalmente, por inculcarme tu devoción por las pacientes, tu buen hacer y tu fortaleza. Gracias por tu apoyo en los momentos más difíciles.

Al director de esta tesis, el Dr. Israel Ortega, “mi amigo del alma”, mi hermano mayor. Al final, nada más lejos de ratas y laboratorios experimentales, pero mi tesis sólo podía ser contigo. Gracias por cuidarme como lo haces, por estar ahí, para todo y para siempre.

Al Hospital Universitario La Paz, en el que he tenido la gran suerte de formarme y al que debo esta Tesis. Gracias especialmente al Servicio de Obstetricia y Ginecología y a su responsable, el Dr. José Luis Bartha. Gracias a la Unidad de Reproducción Humana y al equipo de FIV, sin cuya colaboración no hubiera sido posible este trabajo.

Gracias al Dr. Javier de Santiago, por creer en mí y ayudarme a crecer. Por animarme desde el principio con esta tesis y por estar aquí, formando parte del proyecto.

A mis amigos, ya vosotros sabéis quienes sois, los que estáis leyendo esto y os habéis sacrificado cediendo vuestro tiempo conmigo al portátil, gracias por vuestro ánimo y apoyo.

A María Cruz, por su inestimable ayuda con la estadística de esta Tesis y a “mi pequeña”, la Dra. Patricia Silva, con la que he compartido desvelos. Gracias Patri por tu ayuda, lo celebraremos juntas.

A ti mamá, por tu ejemplo, por tu ánimo incansable, por tu amor infinito y por tu fuerza, gracias. A mi padre, porque de él aprendí la honestidad, la rectitud y la integridad en el trabajo y en la vida. A vosotros simplemente, os lo debo todo.

A ti Iván, porque soy mejor cuando estoy contigo. Gracias por hacerme feliz.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
ABREVIATURAS	4
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	7
1. ENDOMETRIOSIS	8
1.1. REFERENCIAS HISTÓRICAS	8
1.2. DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD	10
1.2.1. Definición de la Endometriosis	10
1.2.2. Distribución Anatómica	12
1.2.3. Evolución Natural de la Endometriosis	13
1.2.4. Epidemiología	13
1.2.5. Factores de Riesgo	14
1.2.5.1. Edad	14
1.2.5.2. Antecedentes familiares	14
1.2.5.3. Clase social y raza	15
1.2.5.4. Hª Menstrual y reproductiva	15
1.2.5.5. Anticonceptivos hormonales orales	15
1.2.5.6. Hábitos de vida	16
1.2.5.7. Índice de masa corporal	16
1.2.5.8. Otros factores	16
1.3. CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS	16
1.4. ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS	22
1.5. CLÍNICA DE LA ENDOMETRIOSIS	25
1.6. DIAGNÓSTICO DE LA ENDOMETRIOSIS	26
1.7. TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS	27
2. INFERTILIDAD	28

2.1. ASPECTOS GENERALES	28
2.2. TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD	30
2.2.1. Inseminación Artificial	30
2.2.2. Fecundación in vitro	32
2.2.3. Donación de Óvulos	34
 3. ASOCIACIÓN ENTRE INFERTILIDAD Y ENDOMETRIOSIS	 35
3.1. DATOS OBJETIVOS, MAGNITUD DEL PROBLEMA	35
3.2. MECANISMOS PROPUESTOS PARA EXPLICAR LA INFERTILIDAD EN PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS	35
3.2.1. Adherencias Pélvicas y Síndromes Adherenciales	36
3.2.2. Microambiente Intraperitoneal Inflamatorio Crónico	36
3.2.3. Foliculogénesis Alterada	39
3.2.4. Defectos en la Fase Lútea. Resistencia a la Progesterona. Alteraciones en la Receptividad Endometrial/Implantación	39
3.2.5. Folículo Luteinizado no Roto (LUF)	40
3.2.6. Disfunción Tubárica	40
 3.3. MANEJO DE LA INFERTILIDAD EN LA PACIENTE CON ENDOMETRIOSIS	 41
3.3.1. Conducta Expectante	41
3.3.2. Tratamiento Médico	41
3.3.3. Cirugía	42
3.3.3.1. Endometriosis inicial/leve	42
3.3.3.2. Endometriosis moderada/severa	43
3.3.3.3. Cirugía del endometrioma	44
3.3.4. Las Técnicas de Reproducción Asistida	45
3.3.4.1. Inseminación artificial	45
3.3.4.2. Fecundación in vitro	47
3.3.4.3. Ovodonación	48
3.3.5. Posibles Combinaciones Terapéuticas	48
3.3.6. Preservación de la Fertilidad en Pacientes con Endometriosis	49
 CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	 51

1. HIPÓTESIS	52
2. OBJETIVOS	52
 CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODOS	 54
 MATERIAL	 55
 1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	 55
2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	55
3. ANÁLISIS COMPARATIVO	56
4. CRITERIOS DEL ESTUDIO: INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN	56
 4.1. CRITERIOS GENERALES DE FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE REPRODUCCIÓN HUMANA	 56
4.2. CRITERIOS ESPECÍFICOS APLICADOS A LA MUESTRA SELECCIONADA	57
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	58
4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	59
 5. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	 60
 5.1. EDAD	 60
5.2. ENDOMETRIOSIS	60
5.3. FACTORES DE ESTERILIDAD	60
5.4. ANTECEDENTE DE CIRUGÍA POR ENDOMETRIOSIS	62
5.5. MARCADORES DE RESERVA OVÁRICA	62
 MÉTODOS	 63
 1. CONCEPTOS Y DEFINICIONES	 63
2. MÉTODOS CLÍNICOS	67
 2.1. DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS	 67
2.2. CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETROSIS	67
2.3. CICLO DE FECUNDACIÓN IN VITRO	68

2.3.1. Cita desde LE y Reevaluación	68
2.3.2. Premedicación/Medicación Adyuvante	68
2.3.3. Estimulación Ovárica	69
2.3.4. Punción Folicular	71
2.3.5. Laboratorio de Reproducción Asistida	72
2.3.6. Transferencia Embrionaria	72
2.3.7. Consulta de Resultados	73
3. MÉTODOS DE LABORATORIO	73
3.1. ANÁLISIS CLÍNICOS. DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA	73
3.2. LABORATORIO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y EMBRIOLOGÍA	74
3.2.1. Aislamiento e Identificación de los Ovocitos	74
3.2.2. Preparación del Semen. Técnica de FIV/ICSI	74
3.2.3. Signos de Fecundación	76
3.2.4. Seguimiento y Selección de los Embriones para la Transferencia	76
4. ANÁLISIS DE DATOS. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	78
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	79
1. RESULTADOS EN BASE AL GRADO DE ENDOMETRIOSIS	80
1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO. CARACTERÍSTICAS BASALES Y CLÍNICAS	80
1.2. ANÁLISIS DE FRECUENCIAS	81
i. Antecedente de Cirugía	81
ii. Protocolo de Estimulación ovárica	81
iii. Tipo y Dosis de Gonadotropinas	82
iv. FIV/ICSI y Transferencia Embrionaria	84
1.3. RESULTADOS DEL CICLO DE FIV/ICSI EN FUNCIÓN DEL GRADO DE ENDOMETRIOSIS	85
2. RESULTADOS EN BASE A LA CIRUGÍA PREVIA AL CICLO DE FIV-TE	86

2.1. ANTECEDENTE DE CIRUGÍA POR ENDOMETRIOSIS	86
2.2. CIRUGÍA PREVIA DOCUMENTADA SOBRE EL OVARIO	88
3. RESULTADOS EN BASE A LA EDAD	89
4. RESULTADOS REPRODUCTIVOS DE LAS PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS RESPECTO A LOS RESULTADOS GLOBALES DE LA UNIDAD DE REPRODUCCIÓN HUMANA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ	90
5. ANÁLISIS COMPARATIVO RESPECTO A GRUPOS Y RESULTADOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD (SEF)	91
6. ANÁLISIS COMPARATIVO RESPECTO A RESULTADOS INTERNACIONALES	94
7. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA Y CURVAS ROC	95
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	98
1. ENDOMETRIOSIS Y RESULTADOS DE FIV/ICSI	99
2. CIRUGÍA PREVIA POR ENDOMETRIOSIS Y RESULTADOS DEL CICLO DE FIV-TE	102
3. CIRUGÍA PREVIA SOBRE EL OVARIO: EL DEBATE SOBRE EL ENDOMETRIOMA	105
4. LA EDAD COMO FACTOR DETERMINANTE DEL PRONÓSTICO REPRODUCTIVO EN LA PACIENTE CON ENDOMETRIOSIS	110
5. ANÁLISIS CRÍTICO DE LOS RESULTADOS	112
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES	115
CAPÍTULO VII: ANEXOS	117
ANEXO 1. NORMATIVA DE LE DE FIV/ICSI	118
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	119
CAPÍTULO VIII: BIBLIOGRAFÍA	121

ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE IMÁGENES	viii
ÍNDICE DE GRÁFICOS	iv
ÍNDICE DE TABLAS	x

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo Diagnóstico de Endometriosis	26
Figura 2. Fisiopatología Inflamatoria en la Endometriosis Peritoneal	38
Figura 3. Protocolo de Preparación de Placas de Microinyección (ICSI)	75
Figura 4. Observación de Signos de Fecundación	76
Figura 5. Criterios de Clasificación Embrionaria ASEBIR	77
Figura 6. Variables Clínicas a considerar para decidir cuando realizar o no Cirugía en Mujeres con Endometrioma Candidatas a FIV	106
Figura 7. Efectos del endometrioma sobre el tejido Ovárico Sano Circundante	107
Figura 8. Riesgos del abordaje quirúrgico del endometrioma previamente a la TRA y riesgos de mantenerlo intacto durante la EO	109
Figura 9. Evolución Natural de la Reserva Ovárica	111

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Endometriosis Peritoneal. Lesiones Típicas	11
Imagen 2. Endometriosis peritoneal. Lesiones Atípicas	11
Imagen 3. Clasificación Revisada de la ASRM	18
Imagen 4. Clasificación de Enzian	19
Imagen 5. Sistemas de Clasificación de la Endometriosis. EFI (Endometriosis Fertility Index)	21
Imagen 6. Factores epidemiológicos y mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la endometriosis	23
Imagen 7. Fecundación in vitro	32

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Datos de la Agencia Eurostat: Fertility Indicators EU-28, 2001-2015 YB17	29
Gráfico 2. Datos de la Agencia Eurostat: Fertility Indicators 2015 YB17	29
Gráfico 3. Distribución por Edad	60
Gráfico 4. Distribución por Edad según Grupos SEF	60
Gráfico 5. Grado de afectación de Endometriosis	61
Gráfico 6. Factores de Esterilidad Asociados al Diagnóstico	61
Gráfico 7. Cirugía, Cirugía sobre el Ovario y Grado de Endometriosis	81
Gráfico 8. Protocolo de Estimulación Ovárica según grado de Endometriosis	82
Gráfico 9. Tipo de Gonadotropina para la EO según Grado de Endometriosis	83
Gráfico 10. Dosis de Gonadotropinas durante la EO según Grado de Endometriosis	83
Gráfico 11. Técnica de Laboratorio empleada en la Fecundación	84
Gráfico 12. Día de la Transferencia Embrionaria	85
Gráfico 13. Resultados Endometriosis vs Globales HULP 2013 – 201	91
Gráfico 14. Comparación frente a datos SEF, grupo de Edad <35 años	93
Gráfico 15. Comparación frente a datos SEF, grupo de Edad 35 – 39 años	93
Gráfico 16. Análisis Comparativo de Resultados HULP vs ASRM	94
Gráfico 17. Curva ROC – Grado de Endometriosis	96
Gráfico 18. Curva ROC – Antecedente Cirugía	96
Gráfico 19. Curva ROC – Cirugía Ovario	97

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución Anatómica de la Endometriosis	12
Tabla 2. Criterios para Definir una Buena Clasificación	17
Tabla 3. Teoría sobre el Origen de la Endometriosis	22
Tabla 4. Indicaciones frecuentes de IA	31
Tabla 5. Resultados de la IA en pacientes con endometriosis inicial/leve versus EOD	46
Tablas 6. Marcadores de Reserva Ovárica en la Población de Estudio	63
Tabla 7. Comparación entre los Valores Seminales de Referencia OMS-1999 y los Límites según el nuevo Manual OMS-2010	64
Tabla 8. Características Basales y Clínicas	80
Tabla 9. Resultados del ciclo de FIV/ICSI en base al Grado de Endometriosis	86
Tabla 10. Resultados del ciclo de FIV/ICSI en base al Antecedente de Cirugía	87
Tabla 11. Resultados del ciclo de FIV/ICSI en base a Cirugía Previa sobre el Ovario	88
Tabla 12. Resultados FIV/ICSI en base a la Edad (punto de corte 38 años)	90
Tabla 13. Análisis de Regresión Logística Multivariante	95
Tabla 14. Resumen de los Metaanálisis sobre Endometriosis y FIV/ICSI	100

RESUMEN

Bárbara Castro Martín**ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS REPRODUCTIVOS EN PACIENTES CON
ENDOMETRIOSIS**

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina.

Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España 2017.

Introducción

Originariamente descrita hace ya más de 300 años, la endometriosis es una enfermedad estrógeno dependiente, de curso crónico y fisiopatología inflamatoria, prevalente en todo el mundo desde un 5 hasta un 30% de mujeres en edad reproductiva. Su característica esencial es la proliferación de tejido endometrial en localizaciones ectópicas, fuera del útero pero incluso también fuera de la pelvis.

La endometriosis se asocia típicamente a síntomas clínicos como el dolor pélvico crónico e infertilidad. La prevalencia de endometriosis en pacientes infértiles alcanza cifras del 50% suponiendo alrededor de un 10-15% de las indicaciones de reproducción asistida. La afectación que esto supone tanto en la calidad de vida de las pacientes como a nivel económico y social, hace del binomio endometriosis - infertilidad un apasionante campo de estudio que se ha convertido en las últimas décadas en un continuo reto para pacientes y profesionales.

Los mecanismos propuestos para explicar la relación entre endometriosis y la disfunción reproductiva son muchos y controvertidos. Basándose en ellos, se han estudiado ampliamente diferentes opciones terapéuticas para el manejo de la infertilidad asociada a endometriosis pero salvo la *fecundación in vitro*, ninguna de ellas ha demostrado claramente su eficacia. A pesar de esto, clásicamente se ha considerado que el pronóstico de estas pacientes para la citada técnica de reproducción asistida, resulta inferior al compararlo con el de otras indicaciones subsidiarias del tratamiento. Si bien, esto también ha generado un intenso debate en la literatura.

Hipótesis

Un diagnóstico precoz y manejo coordinado multidisciplinar de la paciente con endometriosis, permite mejorar su pronóstico reproductivo alcanzando resultados comparables a los de otras indicaciones de reproducción asistida. La edad parece el factor más determinante para el éxito de la fecundación in vitro también en este grupo de pacientes.

Objetivo

Analizar los resultados obtenidos en un grupo de pacientes con infertilidad y endometriosis atendidas en un centro de referencia nacional para el tratamiento de esta patología como es el Hospital Universitario La Paz (HULP). Demostrar como un diagnóstico precoz y abordaje multidisciplinar resultan determinantes para el éxito reproductivo de estas pacientes.

Material y Métodos

Se realizó una revisión analítica de carácter descriptivo y enfoque retrospectivo, de 105 ciclos de fecundación in vitro realizados en la Unidad de Reproducción Humana del HULP durante un periodo de 24 meses comprendidos entre enero de 2013 y diciembre de 2014.

Se evaluaron las características así como los resultados obtenidos de dichos tratamientos en base a tasas de implantación, gestación y recién nacido vivo; comparando los diferentes estadios de afectación por la enfermedad entre sí, con los resultados globales del servicio y con los datos nacionales e internacionales publicados en la literatura.

Resultados

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados reproductivos del grupo de endometriosis leve frente a severa ni tampoco entre ambos tipos de afectación respecto a los globales de la Unidad de Reproducción Asistida en el mismo periodo estudiado. Las tasas de implantación, gestación, aborto y recién nacido vivo del grupo analizado, resultan así mismo comparables a los resultados nacionales e internacionales reportados en la literatura.

Conclusiones

La edad resulta determinante en el pronóstico reproductivo de la paciente con infertilidad ligada a endometriosis. El diagnóstico precoz y manejo coordinado en unidades

multidisciplinares permite a estas pacientes tratar su infertilidad mediante fecundación in vitro con unas tasas de éxito comparables a las que presentan otras indicaciones para dicha técnica.

ABREVIATURAS

AAGL	Del inglés “ <i>American Association of Gynecological Laparoscopists</i> ”. Asociación Americana de Ginecólogos Laparoscopistas
ACHO	Anticonceptivos hormonales orales
AGnRH	Análogo de la hormona liberadora de gonotropinas (GnRH del inglés “ <i>Gonadotrophin-releasing hormone</i> ”)
AMH	Del inglés “ <i>Antimüllerian hormone</i> ”. Homona antimülleriana.
ASRM	Del inglés “ <i>American Society for Reproductive Medicine</i> ”. Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.
ASRMr	Hace referencia a la clasificación para endometriosis de la ASRM “revisada”. Del inglés “ <i>reviewed</i> ”.
BhCG	Del inglés “ <i>Human chorionic gonadotropin-β</i> ”. Gonadotropina coriónica humana subunidad beta.
BRO	Baja Reserva Ovárica / Baja Respuesta Ovárica.
DPI	Del inglés “ <i>Preimplantation Diagnosis</i> ”. Diagnóstico preimplantacional
E2	Estrógenos
ECR	Ensayo clínico randomizado
EEUU	Estados Unidos.
EFI	Del inglés “ <i>Endometriosis Fertility Index</i> ”. Índice de Fertilidad en Endometriosis.
EO	Estimulación ovárica.
EOM	Esterilidad de origen mixto.
ESHRE	Del inglés “ <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i> ”. Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología
FIV	Fecundación <i>in vitro</i>
FIV/ICSI	Fecundación <i>in vitro</i> con/sin inyección intracitoplasmática de espermatozoides
FSH	Del inglés “ <i>Follicle-stimulating hormone</i> ”. Homona folículo estimulante
FSHr	Del inglés “ <i>Recombinant follicle-stimulating hormone</i> ”. Hormona folículo estimulante recombinante

FUR	Fecha de la última regla.
HCG	Del inglés “ <i>Human chorionic gonadotropin</i> ”. Gonadotropina coriónica Humana.
HULP	Hospital Universitario La Paz.
IA	Inseminación artificial.
ICMART	Del inglés “ <i>International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies</i> ”. Comité Internacional para la Monitorización de las Técnicas de Reproducción Asistida.
ICSI	Del inglés “ <i>Intracytoplasmic sperm injection</i> ”. Inyección intracitoplasmática de espermatozoides.
IL	Interleuquina.
IMC	Índice de masa corporal.
IUI	Del inglés “ <i>Intrauterine insemination</i> ”. Inseminación intrauterina
LH	Del inglés “ <i>Luteinizing hormone</i> ”. Hormona luteinizante.
LHr	Del inglés “ <i>Recombinant luteinizing hormone</i> ”. Hormona luteinizante recombinante.
LPS	Laparoscopia
LT	Ligadura de trompas
LUF	Del inglés “ <i>Luteinised unruptured follicle</i> ”. Folículo luteinizado no roto.
MII	Metafase II.
MMP	Metaloproteinasas de la matriz extracelular.
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
NNT	Número necesario a tratar.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OR	Del inglés “ <i>Odds ratio</i> ”. Riesgo relativo.
P.ej.	Por ejemplo.
RAE	Real Academia Española.
REM	Recuento de Espermatozoides Móviles (postcapacitación).
RFA	Recuento de folículos antrales.
RNV	Recién nacido vivo.
RS	Relaciones sexuales.
SEF	Sociedad Española de Fertilidad
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SNS	Sistema Nacional de Salud
TE	Transferencia Embrionaria
TGF	Del inglés “ <i>Transforming growth factor</i> ”. Factor de crecimiento transformante
TNM	Del inglés “Tumor, node, metástasis”. Clasificación de tumores en base al tamaño, afectación ganglionar y metástasis.
TRA	Técnicas / Tratamientos de reproducción asistida.
UI	Del inglés “ <i>International Units</i> ”. Unidades internacionales.
URH	Unidad de Reproducción Humana
VEGF	Del inglés “ <i>Vascular endothelial growth factor</i> ”. Factor de crecimiento del endotelio vascular.
VHB	Virus de la hepatitis tipo B.
VHC	Virus de la hepatitis tipo C.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. ENDOMETRIOSIS

1.1. REFERENCIAS HISTÓRICAS

Existen descripciones de mujeres con dolor pélvico, infertilidad y desórdenes menstruales desde la antigüedad. Todo ello se agrupaba entonces bajo el término “*asfixia de la matriz*”, siendo difícil distinguir en los relatos históricos cuando se trataba efectivamente de endometriosis y cuando de otras dolencias ginecológicas. Algunos de los remedios utilizados entonces para la asfixia de la matriz eran: cerebro de liebre (para cortar la menstruación), granados, la orina de toro o de hombre, los testículos machacados de un macho cabrío o de un zorro (colocados dentro de la vagina). Aunque de primeras desagradables, podrían haber sido precursores ancestrales de una posterior terapia hormonal. Así, la orina o los testículos machacados contienen testosterona, los granados poseen fitoestrógenos y otras sustancias que podrían actuar como agentes antiproliferativos de los implantes de endometriosis. En cualquier caso, más intuitivo que los remedios en la antigua Grecia, donde colocaban a la mujer colgada boca abajo y la sacudían para recolocar el útero en su lugar, considerando la patología como un desplazamiento de la matriz hacia otras partes del cuerpo (1).

Quizá algunas de las mujeres condenadas durante la Edad Media y la Inquisición acusadas de brujería por menstruaciones aberrantes, sangrados cíclicos por el ombligo, convulsiones cíclicas, sangrados periódicos por cicatrices, podrían haber sido pacientes con endometriosis. Estas mujeres eran quemadas en la hoguera al considerarse estos signos como estigmas de posesión demoniaca, cuando muy probablemente podrían haber sido implantes endometriósicos de localización atípica como posteriormente veremos (2).

Si bien entonces no fue posible una confirmación histológica, la primera descripción más evidente de endometriosis fue la realizada por un médico alemán: *Daniel Shroen*. En 1690 describió en su tesis doctoral, una enfermedad de la mujer basada en la formación de úlceras en la vejiga, intestino y en los ligamentos de sujeción al útero presentando sangrados cíclicos. Pero pasaron siglos hasta que en 1860 *Carl Von Rokitansky*, médico, patólogo, filósofo y político austriaco, identificó la enfermedad como “*cúmulos de tejido disperso*” a los que denominó “*adenomiomatas*”. Fue la primera descripción detallada de la endometriosis a la que siguieron muchas otras fruto de experimentos con cadáveres de médicos y patólogos (la cirugía entonces aún estaba en sus fases más precoces), que también especulaban sobre sus

causas. La endometriosis recibía entonces sus primeros nombres: “*hematocele catamenial*”, “*tumores de sangre*”, “*cistosarcomas*”, “*retención menstrual*” o “*quistes sanguíneos rectouterinos*”, eran algunos de ellos.

Ya a finales del siglo XIX y principios del XX, algunos de los tratamientos que recibían estas mujeres eran la psicoterapia (con aplicación de electro-convulsiones), sanguijuelas intravaginales y morfina, alcohol u opio como analgésicos. También se usaron el éter mezclado con licor, ungüentos de plantas medicinales, hasta la extirpación “manual” de las lesiones o incluso de los ovarios. Todas ellas intervenciones cuya mortalidad superaba entonces el 75%. En esta línea quirúrgica uno de los principales impulsores fue el médico americano *Thomas Cullen*. Se convirtió en el principal experto de su época siendo el primero en describir la afectación de la enfermedad en nervios pélvicos, apéndice o vías urinarias. Trató quirúrgicamente con los medios primitivos de la época algunos casos severos de endometriosis intestinal si bien, pocos de ellos sobrevivían a las infecciones postquirúrgicas (3).

Fue en 1927 cuando se introdujo definitivamente el término “*endometriosis*” por el ginecólogo estadounidense *J.A. Sampson*. Este lo empleaba en sus publicaciones revolucionarias sobre el entendimiento de la enfermedad y fue quién postuló la “*menstruación retrógrada*” como teoría etiopatogénica de la endometriosis (“*Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation*”). Todavía una de las explicaciones causales de la más aceptadas en la actualidad (4). Fue también Sampson quien describió los endometriomas o “*quistes achocolatados*”, como una variante de la misma enfermedad. Reconoció su mediación por hormonas y relación con el ciclo femenino lo que permitió a otros médicos e investigadores de la época, centrarse en la búsqueda de tratamientos para la endometriosis. Comenzaron a utilizarse la progesterona, la testosterona, los estrógenos a altas dosis, la píldora anticonceptiva y finalmente el Danazol. Con el desarrollo de los antibióticos, los anestésicos y las técnicas quirúrgicas, el tratamiento de la enfermedad a través de la cirugía fue ganando fuerza pero hubo que esperar al desarrollo de la laparoscopia para poder hacer intervenciones selectivas que permitiesen conservar los órganos reproductivos internos.

1.2. DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

1.2.1. Definición de Endometriosis

Se define la endometriosis como una patología ginecológica crónica, tendente a la recidiva y hormonodependiente, caracterizada por la presencia de tejido endometrial (epitelio glandular y estroma) funcionalmente activo, fuera de la cavidad uterina lo induce una reacción inflamatoria crónica (5). Clásicamente se ha diferenciado la adenomiosis o “*endometriosis interna*” del resto de endometriosis o “*externa*”. La adenomiosis se define como la presencia de endometrio en el espesor del miometrio. Histológicamente corresponde a la presencia ectópica de glándulas endometriales y estroma rodeadas por miometrio hipertrófico e hiperplásico. La adenomiosis uterina se considera el resultado de un crecimiento e invaginación anómalos del endometrio basal en el miometrio subendometrial a nivel de la interfase endometrio-miometrial (6).

Muchos autores afirman que hemos de reconocer 3 tipos de enfermedad diferentes dentro de la endometriosis: la *endometriosis peritoneal*, la *endometriosis ovárica* o endometrioma y la endometriosis infiltrativa (7). La *endometriosis peritoneal* puede presentarse en forma de las denominadas lesiones típicas o atípicas. Las primeras presentan un aspecto “en quemadura de pólvora” sobre superficies serosas como la plica vesical, ovarios o peritoneo. Son lesiones arrugadas que forman nódulos o quistes pequeños de color negro, marrón oscuro o azulado. Contienen hemorragia antigua rodeada de fibrosis y son de extensión variable (**Imagen 1**). Las lesiones atípicas (también frecuentes) incluyen implantes rojos (petequiales, vesiculares, polipoides, hemorrágicos o “en llama”) y vesículas serosas o claras. También pueden observarse lesiones blanquecinas a modo de placas cicatriciales o zonas de decoloración amarillo-marronácea del peritoneo así como defectos en este, circulares u ovoideos. Microscópicamente se caracteriza por ausencia de infiltrado inflamatorio, presentando abundante fibrosis e hiperplasia mesotelial (**Imagen 2**).

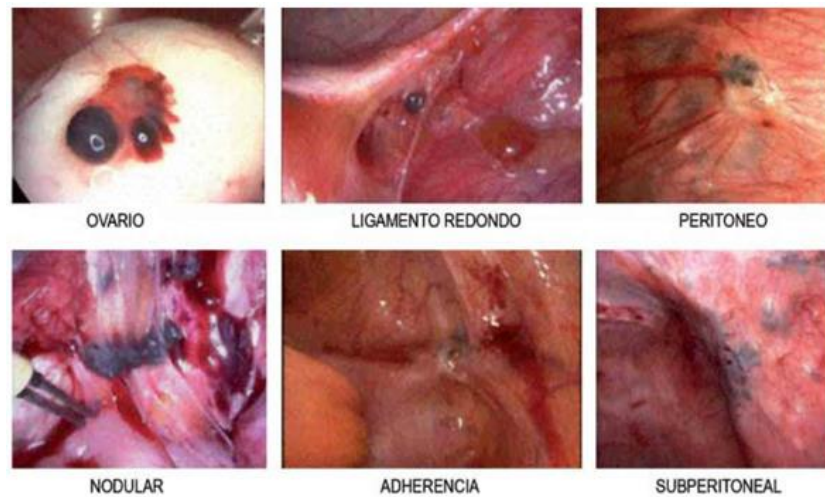


Imagen 1. Endometriosis peritoneal. Lesiones típicas. Sobre el ovario, ligamento redondo, peritoneo, adherencias o subperitoneales. Lesiones oscuras caracterizadas por contener hemorragia antigua. Visión laparoscópica.

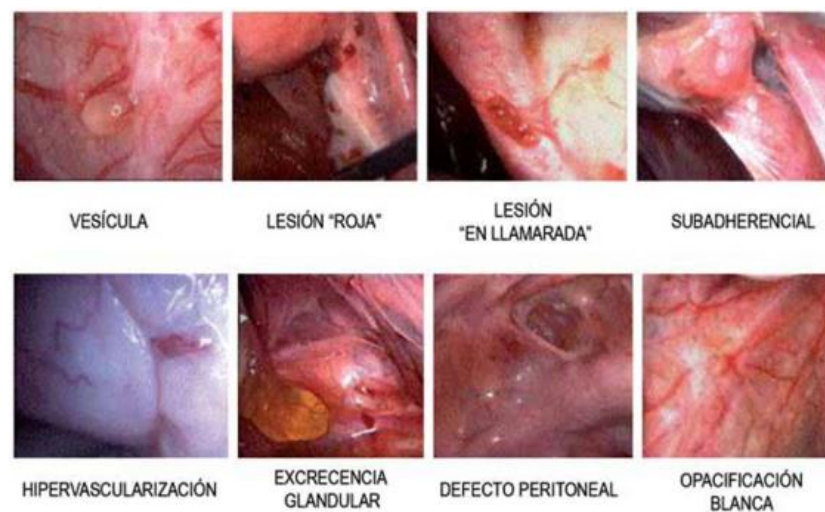


Imagen 2. Endometriosis peritoneal. Lesiones atípicas. Diferentes manifestaciones de los implantes peritoneales atípicos en pacientes con endometriosis. Visión laparoscópica.

Los *endometriomas* son la manifestación más representativa de la endometriosis ovárica. Se encuentran frecuentemente adheridos al peritoneo y contienen en su interior líquido espeso “achocolatado”. La fibrosis circundante puede implicar a las trompas, cara posterior uterina, ligamento ancho o intestino, generando importantes distorsiones anatómicas.

Histológicamente presentan poco epitelio glandular y estroma, pero abundante infiltrado inflamatorio crónico (fibrosis y siderófagos).

La *endometriosis infiltrativa profunda* se define como aquella que invade más de 5mm por debajo del peritoneo (8). Sin embargo, en ocasiones resulta difícil estimar la profundidad de las lesiones por lo que algunos grupos han propuesto hablar en su lugar de “*adenomiosis externa*” (6). Desde un punto de vista microscópico estas lesiones se caracterizan por la presencia de epitelio glandular y estroma con células musculares lisas hipertrofiadas a su alrededor, habitualmente no existe infiltrado inflamatorio.

1.2.2. Distribución anatómica

La localización más frecuente de la endometriosis son los órganos pélvicos y el peritoneo. Lugares atípicos como ombligo, pulmones, cicatrices, pared abdominal o cerebro se afectan en aisladas ocasiones (**Tabla 1**).

DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DE LA ENDOMETRIOSIS	
FRECUENTES Ovario Peritoneo pélvico Ligamentos uterinos Intestinal Ganglios linfáticos pélvicos Cérvix Vagina Trompas de Falopio	INFRECUENTES Ombligo Cicatriz Riñón, uréter, vejiga Pulmones Cerebro

Tabla 1. Distribución anatómica de la Endometriosis. Modificado de Documentos de Consenso SEGO 2014.

La localización más frecuente de la endometriosis es el ovario, seguido de peritoneo pélvico, ligamentos uterosacros e intestino. Ganglios linfáticos pélvicos, cérvix, vagina o trompas de Falopio son menos habituales. En la columna de la derecha se resumen algunas localizaciones raras.

La extensión de la enfermedad en cada localización es variable, desde pequeñas lesiones superficiales hasta grandes quistes ováricos, infiltración con fibrosis intensa o severos síndromes adherenciales, pudiendo causar importantes distorsiones anatómicas.

1.2.3. Evolución natural de la endometriosis

La historia natural de la enfermedad, resulta en la mayoría de casos impredecible. La sintomatología que sufren las pacientes obliga a frecuentes intervenciones médico-quirúrgicas que alteran el curso espontáneo. En ocasiones, la enfermedad evoluciona de manera crónica y progresiva hasta estadios severos pero también se ha descrito la regresión espontánea de implantes peritoneales en un porcentaje importante de pacientes. Hasta en un 40% de casos, la afectación inicial del peritoneo puede permanecer invariable y especialmente en estas lesiones superficiales, con mayor componente epitelio-glandular, alcanzada la menopausia es probable la casi total desaparición de las lesiones. En la endometriosis profunda en cambio, parece reflejarse un estadio avanzado o fase final de la enfermedad. Hay descrita en la literatura una disminución transitoria de los implantes del tabique rectovaginal durante el embarazo y postparto. Pero al alcanzar la menopausia, el mayor componente conectivo-fibroso de estas lesiones puede justificar su permanencia (3).

La hipótesis de una asociación etiológica entre *endometriosis* y *cáncer* se ha estudiado ampliamente desde que Sampson en 1925, describió el primer caso de transformación maligna de un endometrioma (9). A pesar de que comparten algunos factores predisponentes (menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad), endometriosis y cáncer siguen líneas divergentes respecto a muchos factores de riesgo (ACHO, LT, histerectomía) y aunque numerosos estudios hasta la fecha han analizado su posible vínculo, no se ha establecido una asociación causal firme que pueda llevarnos a replantear el manejo de la endometriosis (10).

1.2.4. Epidemiología

Resulta complicado conocer la prevalencia exacta de la endometriosis por varios motivos. Las cifras varían ostensiblemente según la población estudiada (infra estimada en población sana y exagerada en población candidata a estudio) e igualmente ocurre según el método diagnóstico que se considere, desde una incidencia de un 0,7% cuando hablamos de diagnóstico histológico a un 41% si se trata de visualización directa de la enfermedad (11). Por otro lado es problemático realizar estimaciones de prevalencia sólo a partir de pacientes quirúrgicas (tanto para histología, como para visión directa es preciso cirugía) ya que múltiples factores culturales, sociales y médicos pueden estar ejerciendo de sesgo y la

experiencia del equipo quirúrgico es determinante para la valoración de las lesiones. Además no podemos olvidar, que entre el 15-30% de las pacientes con endometriosis pueden ser asintomáticas y por tanto, muy probablemente queden fuera de cualquier tipo de estudio por razones éticas.

A pesar de las dificultades, la prevalencia de endometriosis en la población general, se estima entre un 2 y un 10% de mujeres en edad reproductiva (12). Cuando estudiamos población seleccionada las cifras aumentan de forma dramática. Se ha publicado que entre el 25 y el 50% de las mujeres infértiles padecen endometriosis y que alrededor del 30-50% de las mujeres con endometriosis, padecen infertilidad (13).

La endometriosis es la causa más frecuente de dolor pélvico crónico, pudiendo estar detrás de más de la mitad de los casos. La prevalencia de endometriosis entre las mujeres que precisan ingreso por este motivo se estima de un 5 a un 21%. La endometriosis es la patología más frecuente también en las adolescentes que presentan dolor pélvico, suponiendo aproximadamente un 30% de los casos. La prevalencia de la endometriosis entre adolescentes a las que se realiza una laparoscopia por dolor pélvico refractario a tratamiento, está entre el 50 y 70% (6). Por tanto es importante descartar el diagnóstico de endometriosis en los casos de dolor pélvico en adolescentes, especialmente, en aquellos casos refractarios a los tratamientos médicos habituales (5).

1.2.5. Factores de Riesgo

1.2.5.1. Edad

La endometriosis pélvica es rara antes de la menarquia y tiende a disminuir después de la menopausia siendo típicamente una patología propia de la edad reproductiva (14).

1.2.5.2. Antecedentes familiares

Aunque el riesgo de padecer endometriosis está incrementado en mujeres cuya madre o hermana sufren la enfermedad, todavía no se ha encontrado un patrón mendeliano para explicarla y se postula que la endometriosis podría presentar una herencia poligénica de tipo

multifactorial (14). De cualquier modo, el significado de los estudios debemos interpretarlo con cautela. Los casos con historia familiar de endometriosis tienden a recordar, reconocer y consultar, cualquier síntoma relacionado con la enfermedad con mayor facilidad que aquellos que debutan sin referente en la familia y puede suponer un sesgo para la interpretación de resultados.

1.2.5.3. Clase social y raza

Aunque el nivel socioeconómico elevado y la raza blanca han sido considerados factores predisponentes para la endometriosis, la mayor accesibilidad al diagnóstico de estos grupos podría representar un sesgo. Los pocos trabajos que han evaluado poblaciones comparables para la indicación al diagnóstico no han encontrado diferencias sustanciales en términos de raza o clase social (11).

1.2.5.4. Historia menstrual y reproductiva

Los análisis epidemiológicos han sugerido que las mujeres con menarquia precoz, ciclos cortos y sangrado menstrual abundante, presentan mayor riesgo de padecer endometriosis. Respecto a la historia obstétrica, la paridad se relaciona de manera inversamente proporcional al riesgo de enfermedad. No se ha podido encontrar relación la entre predisposición a padecer endometriosis con la edad del primer embarazo o el aborto espontáneo (15).

1.2.5.5. Anticonceptivos hormonales orales

Existen datos controvertidos entre la toma de ACHO y la endometriosis. La dismenorrea es uno de los síntomas frecuentes de la enfermedad y a su vez, una indicación habitual para la prescripción de ACHO, lo que podría evitar la aparición de la sintomatología y disminuir el diagnóstico de endometriosis. No existen datos para relacionar la endometriosis con el tiempo de empleo de ACHO ni se ha definido un patrón para la aparición de los síntomas una vez cesa la toma de anticonceptivos. De modo que no puede establecerse una relación causal entre la toma de ACHO y la endometriosis (15).

1.2.5.6. Hábitos de vida

Parece claro que el ambiente juega un papel importante en el desarrollo de la endometriosis. El tabaco ha sido objeto de múltiples estudios y los resultados son contradictorios ya que su efecto antiestrogénico podría proteger frente a la endometriosis pero, en cambio, los productos de la combustión favorecen la patología. La relación entre endometriosis y alcohol o cafeína resulta igualmente controvertida puesto que se demostró su efecto predisponente para el desarrollo de la enfermedad pero muchos de los trabajos incluyen importantes sesgos (16). Se cree que el ejercicio físico regular ejerce un efecto beneficioso frente al desarrollo de endometriosis aunque existe poca evidencia y se plantea si el dolor puede justificar que las pacientes con endometriosis realicen actividad física con menor regularidad (6).

1.2.5.7. Índice de Masa Corporal

Las mujeres con sobrepeso presentan menor riesgo de endometriosis, lo que podría explicarse conociendo la asociación entre el sobrepeso y una mayor frecuencia de ciclos irregulares y/o anovulatorios, considerados factor “protector” frente al desarrollo de la enfermedad (6).

1.2.5.8. Otros factores

Investigaciones más recientes han sugerido la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de endometriosis como la exposición a dioxinas y algunas alteraciones inmunológicas (artritis reumatoide, lupus, hipo e hipertiroidismo, esclerosis múltiple). También ha sido sugerida una asociación con linfomas no Hodgkin (16).

1.3. CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS

Dado que el pronóstico y manejo de la endometriosis viene condicionado por el grado de afectación de la misma, resulta esencial disponer de un buen sistema para clasificarla

atendiendo a la localización, extensión, infiltración y secuelas funcionales que produce (6) (**Tabla 2**).

CRITERIOS PARA DEFINIR UNA BUENA CLASIFICACIÓN
Sencilla, fácil de aplicar y reproducible
Sistema de puntuación basado en evaluación objetiva
Que incluya todas las posibilidades de la enfermedad
Que permita correlacionar los estadios de enfermedad con: <ul style="list-style-type: none"> - Síntomas (especialmente dolor e infertilidad) <ul style="list-style-type: none"> - Dificultad técnica (quirúrgica) - Pronóstico de la enfermedad
Útil para establecer las opciones terapéuticas

Tabla 2. Criterios que definen una buena clasificación.

La primera clasificación propuesta para la endometriosis fue la publicada por Sampson en 1921 (17). Desde entonces, han sido múltiples las propuestas para intentar mejorar la clasificación de esta enfermedad (*Acosta y cols. 1973, Kistner y cols. 1977, Buttram y cols. 1987*) pero sin duda, la clasificación más utilizada ha sido la propuesta por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) en 1979 (18) que posteriormente se revisó en 1985 y más recientemente en 1996 (19 - 22). La ASRM divide la endometriosis en leve, moderada, severa y extensa. Valora fundamentalmente la presencia de implantes y/o adherencias a peritoneo, ovarios o trompas. Pero a pesar de ser la más empleada en la práctica clínica, la clasificación de la ASRM presenta limitaciones puesto que basa su puntuación en una exploración laparoscópica subjetiva, sobrestima la relevancia del endometrioma (asignándole de entre 16 a 20 puntos) y también la de la obliteración del saco de Douglas (a la que otorga 40 puntos) frente a, por ejemplo, los nódulos profundos (máximo de 6 puntos) y no contabiliza lesiones en uréter o extrapélvicas como intestino o diafragma. Tampoco muestra correlación clínica con fertilidad o dolor pélvico y no tiene en cuenta la adenomiosis ni la multifocalidad de las lesiones de endometriosis profunda, su distribución anatómica o las dificultades quirúrgicas que todo ello suponga (**Imagen 3**).

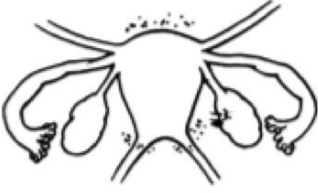
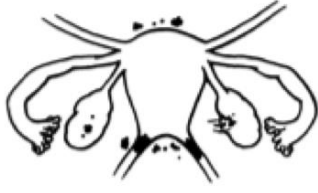

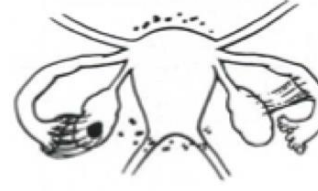
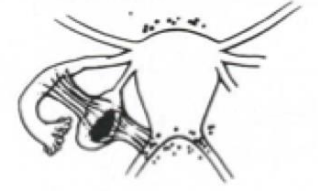
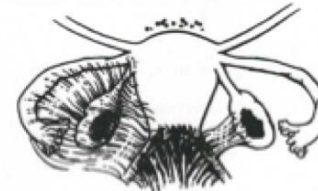














STAGE I (MINIMAL)			STAGE II (MILD)			STAGE III (MODERATE)		
								
PERITONEUM Superficial Endo - 1-3cm - 2			PERITONEUM Deep Endo - > 3cm - 6			PERITONEUM Deep Endo - > 3cm - 6		
R. OVARY Superficial Endo - < 1cm - 1			R. OVARY Superficial Endo - < 1cm - 1			CULDESAC Partial Obliteration - 4		
Filmy Adhesions - < 1/3 - 1			Filmy Adhesions - < 1/3 - 1			L. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16		
TOTAL POINTS - 4			TOTAL POINTS - 9			TOTAL POINTS - 26		
STAGE III (MODERATE)			STAGE IV (SEVERE)			STAGE IV (SEVERE)		
								
PERITONEUM Superficial Endo - > 3cm - 4			PERITONEUM Superficial Endo - > 3cm - 4			PERITONEUM Deep Endo - > 3cm - 6		
R. TUBE Filmy Adhesions - < 1/3 - 1			L. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 32**			CULDESAC Complete Obliteration - 40		
R. OVARY Filmy Adhesions - < 1/3 - 1			Dense Adhesions - < 1/3 - 8**			R. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16		
L. TUBE Dense Adhesions - < 1/3 - 16*			L. TUBE Dense Adhesions - < 1/3 - 8**			Dense Adhesions - < 1/3 - 4		
L. OVARY Deep Endo - < 1 cm - 4			TOTAL POINTS - 52			L. TUBE Dense Adhesions - > 2/3 - 16		
Dense Adhesions - < 1/3 - 4			*Point assignment changed to 16			L. OVARY Deep Endo - 1-3cm - 16		
TOTAL POINTS - 30			**Point assignment doubled			Dense Adhesions - > 2/3 - 16		
						TOTAL POINTS - 114		

Imagen 3. Clasificación revisada de la ASRM. Considera cuatro grados: endometriosis Inicial (I), Leve (II), Moderada (III) y Severa (IV), en base a un sistema de puntos para evaluar adherencias, implantes y afectación ovárica.

Teniendo en cuenta todo ello, los últimos años han surgido clasificaciones alternativas que se han centrado en valorar temas específicos relacionados con la enfermedad. De este modo *Adamson y cols.* (23) presentan su propuesta centrada en la infertilidad, el grupo brasileño de *Abrao y cols.* centra su clasificación en la histología (24), y mientras que autores como *Koninckx y cols.* o *Chapron y cols.*, elaboran propuestas centradas en la endometriosis profunda (25, 26).

En 2005 se desarrolla la denominada *Clasificación Enzian* (27) posteriormente revisada en 2011, centrándose en describir las lesiones infiltrativas de la enfermedad. En lugar del sistema de puntos empleado por la ASRM, esta clasificación realiza la descripción

morfológica de las lesiones de forma similar a un sistema TNM (**Imagen 4**). Considera tres compartimentos para dividir las estructuras retroperitoneales: : A- tabique recto vaginal y vagina, B- ligamentos uterosacros, afectación extrínseca de uréteres, parametrio y pared pélvica, C- recto, colon sigmoide. Y añade 3 grados de severidad: 1(invasión <1cm), 2 (de 1 a 3 cm), 3 (invasión >3cm). La invasión profunda de la endometriosis más allá de la pelvis menor u órganos pélvicos, puede registrarse como: FA= adenomiosis, FB= afectación vejiga, FU= afectación ureteral, FI= enfermedad intestinal en posición craneal respecto a la unión rectosigmoidea y FO= para otras localizaciones.

Compartment Grade	A Rectovaginal septum Vagina	B/BB* Sacrouterine ligament Pelvic wall	C Bowel	
Grade 1 < 1 cm				FA 
Grade 2 1–3 cm				FB 
Grade 3 > 3 cm				FU 
				FI 
				FO 

*** BB = bilateral involvement**

Imagen 4. Clasificación de ENZIAN. Diseñada especialmente para describir la endometriosis infiltrativa profunda

Esta clasificación se ha considerado una buena herramienta complementaria a la de la ASRM, especialmente útil para planificar el manejo de las lesiones de endometriosis profunda (28), pero continua dejando pendiente la valoración de los resultados reproductivos de las pacientes sometidas a la cirugía.

En 2007, la American Association of Gynecological Laparoscopists (AAGL), inicio un proyecto para generar una clasificación de utilidad clínica que sirviera para documentar la

morfología de la endometriosis observada durante la cirugía. Los resultados preliminares fueron presentados durante el AAGL Annual Meeting de 2012, suponiendo una mejora respecto a clasificaciones previas en correlación con el dolor o nivel de dificultad quirúrgica pero no para la predicción sobre el pronóstico reproductivo de la paciente.

En 2010 se publicó el EFI (*“Endometriosis Fertility Index”*), un sistema que aúna la puntuación de la clasificación ASRM, con la historia de infertilidad de la paciente y el estado de sus órganos reproductivos al finalizar la cirugía (23), (**Imagen 5**). Revisado posteriormente por diferentes autores y sometido a valoraciones externas, parece que el EFI consigue mejor valoración del pronóstico reproductivo de la paciente con endometriosis, permitiendo un asesoramiento personalizado sobre la necesidad de llevar a cabo o no, una técnica de reproducción asistida.

Tras todos los intentos mencionados en la lucha por conseguir la “clasificación perfecta”, se puede adivinar que ninguna de ellas lo ha conseguido. Por el momento deberemos individualizar cada caso para emplear el esquema que mejor se ajuste a los objetivos perseguidos con cada paciente o en su defecto, recurrir a la combinación de varias clasificaciones para combinar la información y lograr una visión holística de la enfermedad.

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description		Left	Right
4	= Normal	Fallopian Tube	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	Fimbria	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
1	= Severe Dysfunction			
0	= Absent or Nonfunctional			

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	+	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	=	<input style="width: 100px; height: 20px; border: 1px dashed black;" type="text"/>
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		

EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:

Historical

 +

Surgical

 =

EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

Months	9-10	7-8	6	5	4	0-3
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%
6	25%	15%	10%	5%	2%	0%
12	45%	30%	20%	10%	5%	2%
18	60%	40%	30%	15%	8%	3%
24	70%	50%	40%	20%	10%	4%
30	75%	55%	45%	22%	12%	4%
36	78%	58%	48%	23%	13%	4%

Imagen 5. Sistemas de clasificación: EFI “Endometriosis Fertility Index”. Modificado de Adamson y cols. 2010. Especialmente enfocado a la evaluación del pronóstico reproductivo.

1.4. ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS

Desde que Sampson realizó la descripción clínica inicial de la endometriosis, muchos autores han intentado establecer los mecanismos que determinan esta enfermedad. Aunque ninguna de las teorías propuestas para la patogenia resulta convincente para explicar todas las formas de endometriosis, la teoría de la “*menstruación retrógrada*” es la que se ha aceptado mayoritariamente para explicar la diseminación de las células endometriales (29) (**Tabla 3**).

TEORÍAS SOBRE EL ORIGEN DE LA ENDOMETRIOSIS
Teoría de la menstruación retrógrada o de la implantación
Teoría de la metaplasia celómica
Teoría de la inducción
Teoría de los restos müllerianos
Teoría de las células progenitoras de médula ósea
Teoría de las metástasis benignas

Tabla 3. Teorías sobre el origen de la endometriosis. La “*Menstruación Retrógrada o Teoría de la Implantación*” es la hipótesis más aceptada sobre la etiopatogenia de la enfermedad.

La teoría de la menstruación retrógrada sostiene que las células endometriales se implantan en el peritoneo o en los órganos pélvicos mediante el reflujo existente a través de las trompas de Fallopio durante la menstruación, siendo la hipótesis más ampliamente aceptada. Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que los sangrados menstruales “largos” (de 6 días o más de duración) y los ciclos menstruales cortos son factores predisponentes para la endometriosis (30). No obstante, existen propuestas sobre mecanismos patogénicos íntimamente relacionados con el desarrollo de tipos específicos de endometriosis (peritoneal, ovárica, profunda o adenomiosis), lo que indica procesos individuales, específicos y complejos en cada caso (6). Además hemos de tener en cuenta que si bien la menstruación retrógrada se ha podido documentar mediante visión laparoscópica en un 76-90% de las mujeres en edad reproductiva, la endometriosis sólo se desarrolla en un 6-10% de la población. De manera que, las características intrínsecas de los implantes así como una

susceptibilidad individual de la paciente, juegan un papel clave en la aparición y el desarrollo de la endometriosis (29) (**Imagen 6**).

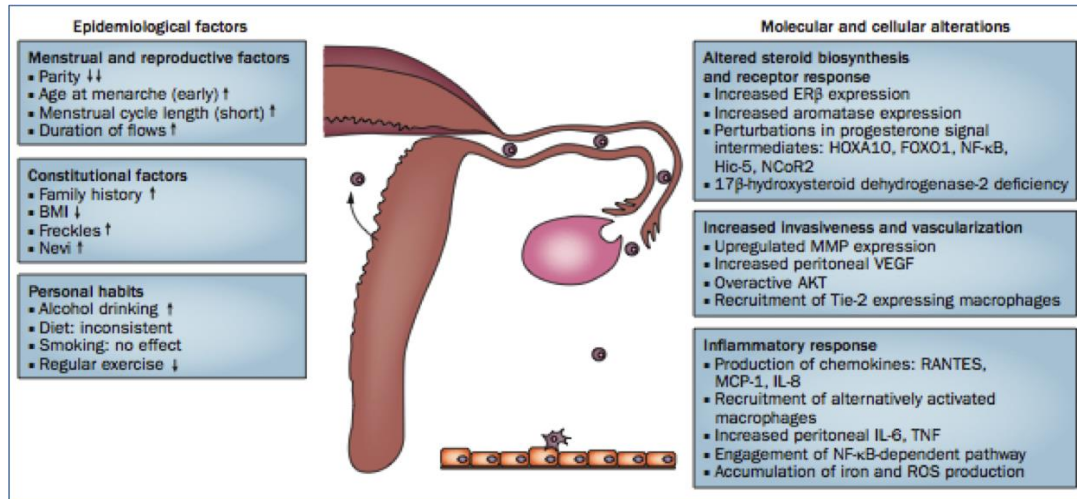


Imagen 6. Factores epidemiológicos y mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la endometriosis. *Modificada de Vercellini y cols. Nature 2014.* Los fragmentos endometriales que alcanzan la cavidad peritoneal a través de las trompas (“*Menstruación Retrógrada*”) pueden implantar, crecer e invadir diferentes estructuras pélvicas. Para ello debe existir una predisposición individual determinada tanto por características epidemiológicas como por alteraciones moleculares que favorezcan la implantación celular y el desarrollo de endometriosis. **Erβ**= receptor estrogénico-β, **FOXO1**= forkhead box O1 (factor de transcripción), **HOXA 10**= homeobox A10 (factor de transcripción), **MCP-1**= proteína quimioatrayente de monocitos-1, **MMP**= metaloproteinasas de la matriz extracelular, **NCoR2**= correpresor del receptor nuclear-2, **NF-κB**= factor nuclear- κB, **ROS**= especie reactiva oxigenada, **TNF**= factor de necrosis tumoral, **VEGF**= Factor de crecimiento del endotelio vascular.

Otra teoría, relacionada con la pluripotencialidad de las células madre, ha cobrado gran interés desde el punto de vista experimental durante los últimos años. Expone que células progenitoras procedentes de la capa basal endometrial y de la médula ósea, tendrían la capacidad de implantar y generar lesiones endometriósicas al alcanzar la cavidad peritoneal (31). De cualquier modo, existen algunos mecanismos moleculares necesarios para que las células endometriales se implanten fuera de la cavidad uterina y se desarrolle entonces la enfermedad:

Supervivencia de las células endometriales: se ha demostrado la sobreexpresión del gen antiapoptótico BCL-2 en el endometrio tanto eutópico como ectópico de mujeres con endometriosis frente al de mujeres sanas, además de un descenso de la apoptosis (32). Este aumento de la capacidad proliferativa podría suponer una ventaja para la supervivencia. Parece que las células endometriales de pacientes predispuestas a la enfermedad poseen alteraciones genéticas, tanto adquiridas como ambientales, que les confieren una mayor predisposición para generar implantes (29).

Ambiente hormonal alterado: es bien conocido que la endometriosis es una enfermedad hormonodependiente. Pero además de la estrogenodependencia, cada vez hay más estudios que sugieren que la resistencia a la progesterona podría estar implicada en la fisiopatología de la enfermedad (33). Estas alteraciones hormonales pueden influir en la capacidad celular de invasión y supervivencia. Así, se ha demostrado un aumento de la expresión de la enzima aromatasa y un descenso de la 17B-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 en el endometrio ectópico frente al eutópico, dando lugar a un incremento marcado de la concentración local biodisponible de estradiol que podría favorecer el desarrollo de los implantes (29).

Escape al sistema de inmunovigilancia: las células endometriales refluidas a la cavidad abdominal, por lo general, deberían ser eliminadas por el sistema inmune. Se piensa que la disregulación de este mecanismo podría estar implicada en la patogenia de la endometriosis. Por otro lado, el endometrio de las pacientes afectas de endometriosis es más resistente a la actividad de las *natural killer* y parece presentar una función alterada de los macrófagos (34).

Adhesión e invasión de las células endometriales: aunque considerada una enfermedad benigna, el proceso que lleva a las células endometriósicas a adherirse e invadir comparte rasgos con las neoplasias malignas. Las células poseen propiedades intrínsecas que favorecen la invasión y, a su vez, el flujo menstrual retrógrado podría favorecer un daño sobre el mesotelio comprometiendo su integridad y facilitando la invasión (35). La expresión aumentada de interleuquinas y factores de crecimiento (IL-6, MMP-3, TGF β) induce un ambiente favorecedor para la implantación celular y también para la protección al sistema inmune. La expresión de MMP-7 se ha detectado, así mismo, alterada en pacientes con endometriosis (36).

Neuroangiogénesis, vasculogénesis y crecimiento: el aporte neurovascular relacionado con el mantenimiento, desarrollo y dolor de las lesiones endometriósicas parece claramente relacionado con la sobre expresión de factores de crecimiento como IL-8, TNF α o MMP-3. Así mismo, la cantidad de VEGF, también está elevada en el fluido peritoneal de pacientes con endometriosis (36).

Inflamación: se discute, si el incremento de factores pro-inflamatorios encontrados en el microambiente peritoneal y en el endometrio de pacientes con endometriosis, es anterior o posterior a la aparición de las lesiones. De cualquier modo, la inflamación es una característica necesaria para el desarrollo de la enfermedad, a la vez que justifica gran parte de su sintomatología.

- Progresión lesional, secuelas: las lesiones de la endometriosis cambian y progresan. El sangrado parece uno de los mecanismos fundamentales y también explica las adherencias mediadas por fibrina y los cambios inflamatorios cíclicos (32).

1.5. CLÍNICA DE LA ENDOMETRIOSIS

La clínica de esta enfermedad vendrá determinada por la afectación y su localización en cada caso aunque, no hay que perder de vista que existe un porcentaje no desdeñable de pacientes asintomáticas. Los síntomas principales en las pacientes clínicamente afectas son el dolor y la subfertilidad, este último tratado más adelante en otro capítulo. El dolor asociado a la endometriosis es muy complejo en cuanto a sus características e intensidad, manifestándose cíclicamente como dismenorrea, dolor pélvico, dispareunia y/o disquécia. En las localizaciones atípicas los síntomas clínicos sospechosos que puedan ayudar al diagnóstico se ajustarán al órgano afectado en cada caso. Es característico un empeoramiento cíclico de la sintomatología coincidiendo con el sangrado menstrual.

1.6. DIAGNÓSTICO DE LA ENDOMETRIOSIS

El considerado método “*gold standar*” para el diagnóstico es la confirmación histológica tras la biopsia de las lesiones vía laparoscópica (5), aunque la laparoscopia enfocada exclusivamente al diagnóstico resulta pobre desde una perspectiva coste-eficaz. Son múltiples los algoritmos propuestos para una guía diagnóstica así como las pruebas complementarias según la preferencia de cada grupo. Lo cierto es que partiendo de una correcta anamnesis y exploración clínica, el profesional deberá acudir en cada caso a aquellas técnicas complementarias que en su equipo y centro de trabajo hayan demostrado mayor rentabilidad diagnóstica. El documento de Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) publicado en 2014, nos propone el siguiente algoritmo diagnóstico:

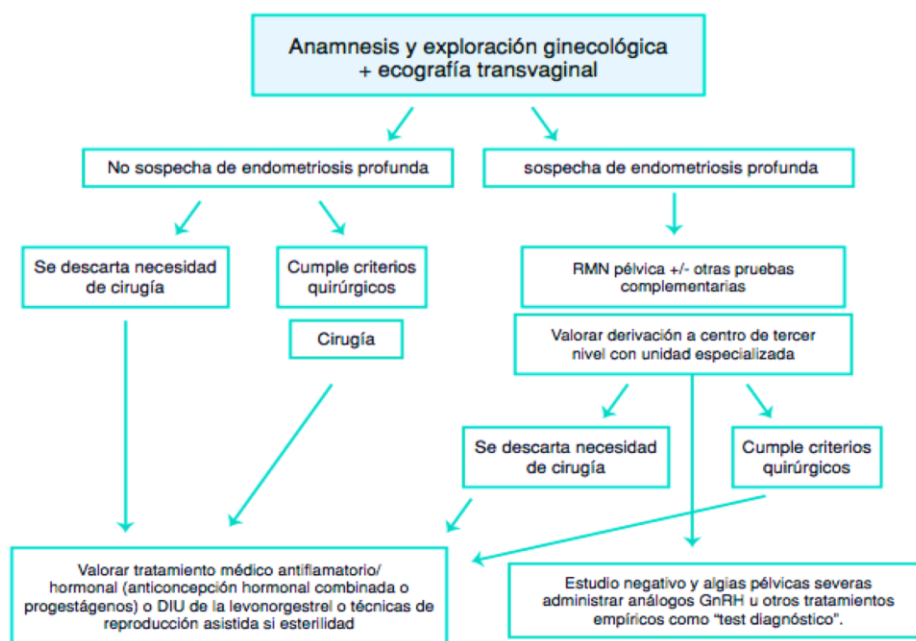


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de Endometriosis. Modificado de Documentos de Consenso SEGO: Endometriosis 2014.

Durante los últimos años se suceden las publicaciones alertando de la importancia de la percepción de sintomatología susceptible de enfermedad endometriósica en niñas adolescentes (37). Las últimas recomendaciones de las guías europeas aconsejan considerar el dolor pélvico refractario a tratamientos habituales, en estas pacientes, como sugestivos de

endometriosis, así como, realizar tanto una adecuada exploración clínica como las pruebas complementarias oportunas, para poder establecer un diagnóstico precoz que mejore el pronóstico de la endometriosis (38).

1.7. TRATAMIENTO DE LA ENDOMETRIOSIS

Como enfermedad inflamatoria hormonodependiente, la endometriosis puede ser eficazmente tratada de modo quirúrgico con histerectomía con doble anexectomía y exéresis de los implantes. Pero está claro que esta opción radical no suele ser aceptada por la mayoría de las pacientes puesto que no permite preservar la fertilidad. La ASRM establece que la endometriosis debe ser considerada una patología crónica que requiere un manejo de por vida y por tanto, en la que debemos maximizar el uso de tratamientos médicos que permitan evitar procedimientos quirúrgicos repetidos (5). La cirugía conservadora de fertilidad para tratar la sintomatología a menudo sólo mejora la clínica parcialmente pero con frecuencia esta vuelve a aparecer en un corto período de tiempo además de favorecer los síndromes adherenciales. Los tratamientos médicos prolongados en el tiempo, como en la mayoría de enfermedades inflamatorias crónicas, suelen ser necesarios como primera línea, si bien la mayoría de ellos impiden la fertilidad al frenar la actividad ovárica durante su uso y al dejarlos, la sintomatología reaparece de forma precoz.

En cualquier caso el tratamiento de la endometriosis será el tratamiento de las manifestaciones clínicas, especialmente, dolor y esterilidad. El abordaje de estas pacientes deberá hacerse de forma individualizada en unidades especiales para el manejo de endometriosis, idealmente constituidas por equipos multidisciplinares en hospitales de tercer nivel (12).

Las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) apoyan con alto grado de evidencia científica la eficacia del empleo de tratamiento médico hormonal (ACHO, análogos de la GnRH, progestágenos) para el alivio del dolor asociado a la endometriosis. El papel de la cirugía preservando la fertilidad en el manejo del dolor asociado a la endometriosis debe ser valorado por el equipo especialista en cada caso dado que sí parece que tanto en grados iniciales como en endometriosis ovárica o

profunda, la extirpación de las lesiones alivia el dolor de forma eficaz (39). Será fundamental tener en cuenta, ligado a la opción de extirpación quirúrgica de las lesiones, el efecto secundario sobre la fertilidad así como que los beneficios aportados por la cirugía se pierden en intervenciones repetidas debido a la frecuente aparición de síndromes adherenciales severos y la facilidad de recidiva característica de la enfermedad (40). Si a pesar de todo el control del dolor no es adecuado, la paciente podrá ser evaluada por especialistas del dolor. En estos casos se valorarán desde fármacos analgésicos, antiinflamatorios hasta derivados opioides o hiperalgésicos para el control de la sintomatología dolorosa. Así también, técnicas específicas como neurectomías o bloqueos nerviosos que se han demostrado eficaces en grupos seleccionados de pacientes refractarios a los tratamiento médicos habituales.

2. INFERTILIDAD.

2.1. ASPECTOS GENERALES. SITUACIÓN ACTUAL.

La historia de la infertilidad es la historia de la humanidad propiamente dicha. Los problemas reproductivos han supuesto siempre una de las principales preocupaciones sociales y médicas, ya que representaban una amenaza para la supervivencia del clan, la transmisión de poder y el mantenimiento de las estructuras socioculturales.

En la actualidad, la infertilidad continua siendo una preocupación social, ya que el retraso voluntario del plan reproductivo ha determinado un incremento de la edad media a la que las mujeres procuran su primer embarazo y por ello, una elevada incidencia de disfunción reproductiva (**Gráficos 1 y 2**).

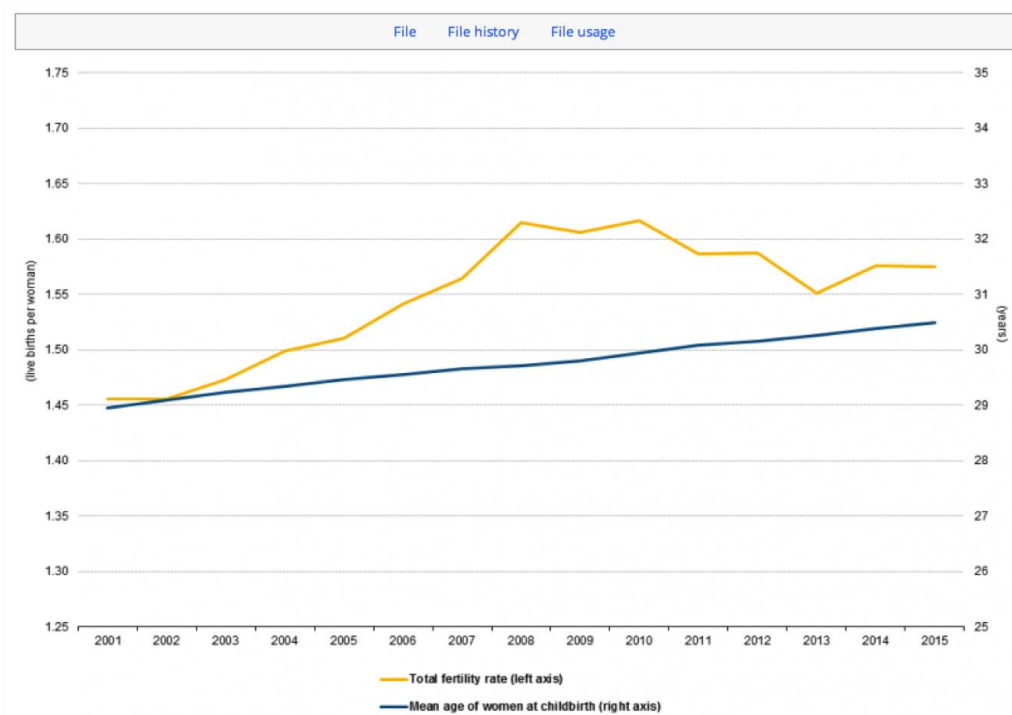


Gráfico 1. Fertility indicators, EU-28, 2001-2015 YB17. /www.ec.europa.eu/. La línea azul representa el incremento en la edad media a la cual las mujeres dan a luz a su primer hijo (datos europeos). En amarillo se representa la evolución en el número medio de hijos por mujer.

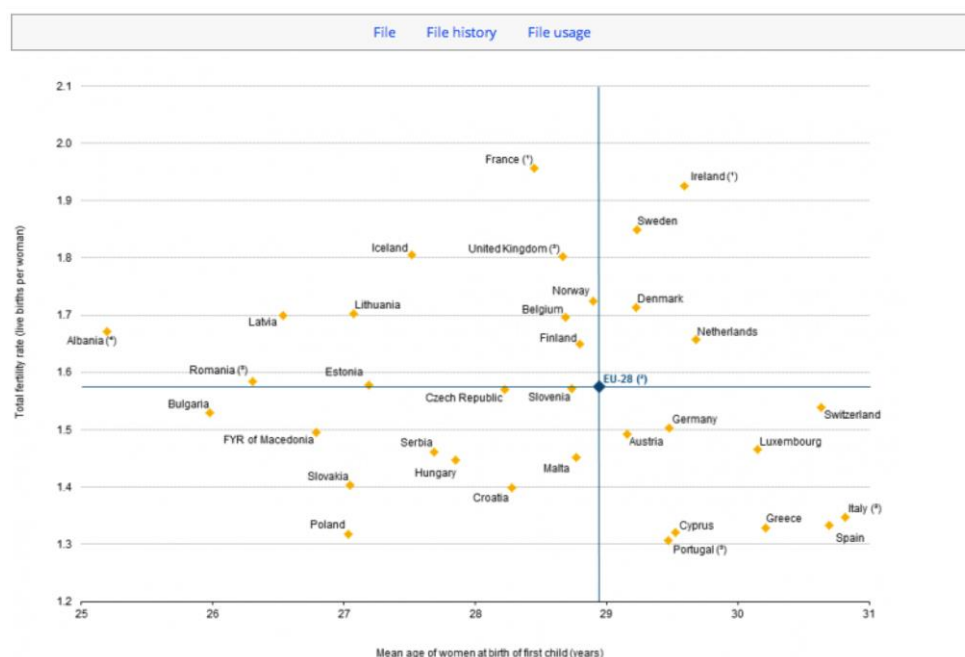


Gráfico 2. Fertility indicators, 2015 YB17. /www.ec.europa.eu/. Representa los datos del Gráfico 1 en diferentes países europeos.

La prevalencia de infertilidad en nuestro país se sitúa alrededor del 15%, lo que supone que 1 de cada 7–8 parejas en edad reproductiva va a presentar problemas para tener descendencia. A nivel mundial, se estima que entre 60 y 80 millones de parejas sufrirán algún tipo de disfunción reproductiva (41). La respuesta que la investigación biomédica ha dado a este importante problema, ha sido el rápido desarrollo de las técnicas de reproducción asistida. El informe ICMART (*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies*) representa la fuente estadística más global sobre el empleo de las TRA en todo el mundo. Su última publicación, en 2016, recoge los datos correspondientes al trienio 2008-2010 con un total de más de 4.461000 ciclos de fecundación in vitro iniciados y 1144858 recién nacidos vivos desde estos tratamientos (42). Para analizar los datos nacionales, disponemos del “Registro Nacional de Actividad -Registro SEF” que es el registro oficial de Técnicas de Reproducción Asistida del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). El último informe, publicado recientemente, hace referencia a la actividad realizada en 2014 y reporta > 51.500 ciclos de FIV-ICSI comenzados con un total de casi 10.300 RNV (42),

La elevada carga socioeconómica derivada de estas cifras fue analizada en el ESHRE Capri Workshop Group de 2015 (44), desde el cual se publicaron datos alarmantes como los más de 14.400 euros que supone un RNV tras un tratamiento con gonadotropinas o los 85.000 euros de gasto medio socio sanitario de una gestación gemelar. De manera que los esfuerzos presentes y futuros de la comunidad científica relacionada con las TRA, se centran tanto en mejorar las tasas de éxito como en disminuir las complicaciones, especialmente, la gestación múltiple.

2.2. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

El tratamiento de la Infertilidad se basa en el empleo de las técnicas de reproducción asistida. Podemos diferenciar los procesos más utilizados en 3 grandes grupos:

2.2.1. Inseminación Artificial

La IA es la técnica mediante la cual se deposita el semen capacitado dentro del útero. Se requiere que las trompas estén permeables, poder atravesar el canal cervical y que los valores

seminales alcancen un recuento de espermatozoides móviles (REM) progresivos tras capacitación de 3 a 5 millones/ml.

Habitualmente (previa a la realización de la inseminación), se realiza estimulación ovárica. Para ello se emplean bajas dosis de gonadotropinas ajustadas a las características de la paciente, desde el tercer día de ciclo y hasta alcanzar al menos un folículo de 17mm. En ese momento se induce la ovulación a través de una dosis de hCG recombinante y 36 horas después se realiza la inseminación. El depósito del semen capacitado dentro de la cavidad uterina se realiza mediante el empleo de una cánula diseñada para el paso transcervical. Las indicaciones más frecuentes de IA se muestran en la **Tabla 4**.

IA CONYUGAL	IA DONANTE
Alteraciones seminales leves-moderadas	Azoospermia
Incapacidad para RS	Fallo de ICSI por factor masculino severo
Factor cervical o uterino	Mala calidad embrionaria derivada de FMS
Endometriosis estadios iniciales (discutido)	Anomalías genéticas espermáticas / PGS anómalos de causa masculina
E.O.D	ETS sin posibilidad de lavado seminal o con lavados ineficaces
	Isoinmunización Rh severa
	Mujeres sin pareja o con pareja del mismo sexo

Tabla 4. Indicaciones frecuentes de Inseminación Artificial. Podemos diferenciar la inseminación en conyugal (con semen de la pareja) de la IA con semen de banco de donantes. Se resumen las situaciones más frecuentes en cada caso.

El número de inseminaciones a realizar puede variar en función de los criterios de cada centro, pero hasta un número máximo de 4 si es con semen conyugal o 6 si se emplea semen de banco de donante es lo más aceptado (45).

2.2.2. Fecundación in vitro

Consiste en la unión de óvulo y espermatozoide fuera del cuerpo humano o lo que es igual, en el laboratorio de reproducción asistida. Los embriones resultantes tras ser seleccionados y comprobada su viabilidad son transferidos a la cavidad uterina de 2 a 5 días tras su consecución (**Imagen 7**).



Imagen 7. Fecundación in vitro. Esquema gráfico de los diferentes pasos del proceso por orden cronológico.

- **Estimulación ovárica:** consiste en el empleo de medicación (gonadotropinas) para potenciar la respuesta ovárica y puede realizarse según la pauta de diferentes protocolos. Los regímenes mayoritariamente empleados son en protocolo corto con antagonistas de la GnRH y el protocolo largo con análogos agonistas de la GnRH (46).

Los fármacos agonistas de la GnRH se caracterizan por una inhibición hipofisaria profunda (sobre el pico endógeno de LH) tras una breve acción inicial liberadora de gonadotropinas conocida como “*flare up*”, los más utilizados son la Triptorelina y el Leuprolide. En el ciclo largo, el análogo se inicia en la fase lútea media del ciclo previo a la estimulación para provocar la desensibilización hipofisaria antes de comenzar la EO con gonadotropinas. En el ciclo corto, ultracorto o “*flare*”, el análogo se añade desde los primeros días del ciclo, intentando aprovechar su *flare up* de forma sinérgica con las gonadotropinas.

Los análogos antagonistas producen una supresión hipofisaria inmediata y directa, los fármacos más empleados son el Cetrorelix y el Ganirelix. El ciclo corto de dosis múltiple añade el antagonista diariamente desde el 6º día de EO (“protocolo fijo”) o bien, al objetivar por ecografía un folículo de 13-14mm (“protocolo flexible”).

Cuando se objetiva al menos un folículo de 17 mm (según los criterios establecidos en cada centro), se administra una dosis de hCG recombinante para la maduración ovocitaria y tras 36 horas se procede a la obtención de ovocitos.

-Recuperación ovocitaria: es una intervención sencilla realizada rutinariamente en un quirófano de cirugía ambulatoria. Vía transvaginal y guiada con la sonda ecográfica, la “aspiración o punción folicular” suele llevarse a cabo bajo algún tipo de anestesia (sedación, anestesia local) con el fin de minimizar las molestias para la paciente.

El aspirado folicular se traslada rápidamente al laboratorio de FIV para el aislamiento de los ovocitos. Posteriormente estos son inseminados o microinyectados con los espermatozoides y en unas horas se procede a comprobar la existencia de signos de fecundación.

- Transferencia embrionaria: con ella se cierra el proceso de fecundación in vitro. Consiste en la colocación del embrión o embriones obtenidos dentro de la cavidad uterina. Para ello se emplea una “cánula de transferencia” especialmente diseñada para el paso transvaginal/transcervical y control ecográfico. Salvo casos excepcionales no precisa anestesia.

En aquellos casos en los que exista indicación de estudio genético embrionario, antes de la transferencia es preciso proceder a la biopsia de los embriones y generalmente su vitrificación. En un segundo tiempo, y sólo con los embriones sanos, se procede a la transferencia previo proceso de preparación endometrial.

Entre las principales indicaciones de fecundación in vitro se encuentran las siguientes:

- Factor tubárico
- Edad materna avanzada
- Factor masculino severo

- Baja reserva ovárica
- Fallo de inseminación
- Esterilidad de larga evolución
- Endometriosis
- Preservación de la fertilidad
- Enfermedades genéticas subsidiarias de DPI

2.2.3. Donación de ovocitos

Constituye actualmente la técnica con mayor tasa de éxito en el ámbito de la reproducción asistida. Los ovocitos proceden de una paciente (donante) diferente a la futura gestante (receptora). La estimulación ovárica así como la punción folicular se realizan a la donante. Los ovocitos obtenidos son “donados” a la pareja que solicita el tratamiento e inseminados con el semen del varón participante o del banco de semen en su defecto. Los embriones resultantes son seleccionados y transferidos al útero de la paciente receptora, previa preparación endometrial en un ciclo natural o sustituido (con medicación de efecto estrógeno).

La selección y estudio de las donantes de óvulos se regula actualmente según la legislación vigente (Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida), (47).

Los buenos resultados conseguidos con las técnicas de vitrificación han permitido la creación de bancos de ovocitos de modo similar a los donantes de esperma. Ello ha facilitado mejorar el rendimiento de los tratamientos de ovodonación tanto en la sincronización de receptora y donante evitando cancelaciones, como para disminuir listas de espera innecesarias buscando a la “donante compatible en cada caso” (48).

3. LA ASOCIACIÓN ENTRE INFERTILIDAD Y ENDOMETRIOSIS

3.1. DATOS OBJETIVOS. MAGNITUD DEL PROBLEMA.

Parece claro que existe relación directa entre endometriosis e infertilidad y que esta última se considera una de las principales manifestaciones de la primera alcanzando un importante impacto en la calidad de vida de las pacientes. Se calcula que entre un 25 a un 40% de las pacientes infértiles pueden presentar algún grado de endometriosis lo que supone multiplicar por 10 la prevalencia de endometriosis en la población general. Y eso representa prácticamente el 10% de las indicaciones de ciclos FIV según el informe de 2013 del Control Center Disease americano publicado recientemente. (49).

Buscando la relación inversa, en un estudio realizado sobre una amplia cohorte de mujeres americanas menores de 35 años, el riesgo de infertilidad se duplicaba en el grupo de pacientes con endometriosis respecto a las mujeres sanas (50). De manera que la evidencia disponible es clara respecto a que la endometriosis se asocia con infertilidad. Lo que no parece definido son los mecanismos que justificarían esta relación causal puesto que la mayoría de los factores etiopatogénicos propuestos para explicar la infertilidad en pacientes con endometriosis son controvertidos (40).

3.2. MECANISMOS PROPUESTOS PARA EXPLICAR LA INFERTILIDAD EN PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS

Analicemos en detalle cuales son los mecanismos etiopatogénicos que se han propuesto para justificar la relación entre infertilidad y endometriosis. Sus puntos fuertes, lo más débiles, y las líneas que persiguen las investigaciones más actuales sobre este tema.

Las barreras para la fertilidad menos cuestionables serían los síndromes adherenciales y las severas distorsiones anatómicas que estos generan, el ambiente peritoneal inflamatorio crónico, las posibles alteraciones en la foliculogénesis o en la función tubárica y la baja reserva ovárica consecuencia de intervenciones repetidas sobre el ovario. Pero existen otros problemas aunque muchos no demostrados, sin duda a tener en cuenta como la *dispareunia*, síntoma frecuente en las pacientes con endometriosis que puede condicionar la frecuencia de

las relaciones sexuales, el *dolor pélvico crónico* en la misma línea o la *anovulación*, como efecto secundario por la necesidad de tratamientos médicos hormonales que suprimen la función ovárica para controlar dicha sintomatología dolorosa. La posible asociación de la endometriosis patología endometrial como los pólipos o la alta prevalencia de adenomiosis también ha sido postulada (51).

3.2.1. Adherencias Pélvicas / Síndromes Adherenciales

Su formación sí parece poder justificarse desde la teoría de la menstruación retrógrada y, probablemente, se relacionen con la formación de implantes peritoneales. La actividad inflamatoria cíclica y posteriormente crónica de las células endometriales en el ambiente peritoneal ocasionaría la formación de adherencias, cuya severidad estaría supeditada a la predisposición individual de cada paciente (52).

La experiencia clínica nos demuestra como en algunas pacientes el curso de la endometriosis es progresivo. Y parece lógico pensar que a mayor severidad de la enfermedad se produzcan más secuelas en la fertilidad y la sintomatología dolorosa. Pero lo cierto es que la endometriosis superficial parece que pueda estar más relacionada con afectación de la fertilidad que los implantes profundos o incluso el endometrioma (53). Es fácil imaginar como las bandas adherenciales pueden afectar la función tubárica, la captación ovocitaria o la fecundación. En aquellos casos de síndrome adherencial severo (como las oclusiones del saco de Douglas o las “pelvis congeladas”), las graves distorsiones anatómicas generadas no dejan duda respecto a la afectación de la función reproductiva, pudiendo ocluir el paso tubárico a los espermatozoides, comprometiendo la localización y función ovárica, “atrapando las trompas” o generando hidrosálpinx entre otras secuelas.

3.2.2. Microambiente Intraperitoneal Inflamatorio Crónico

El ambiente peritoneal inflamatorio es una de las principales características de la endometriosis. En modelos experimentales se ha podido comprobar como los implantes endometriósicos a nivel peritoneal inducen inicialmente una reacción inflamatoria aguda asociada con el reclutamiento y activación de linfocitos T “helper” y T “reguladores” (39).

Pasada la fase aguda, monocitos/macrófagos se encargan de mantener un estado inflamatorio crónico que contribuye tanto a la formación de adherencias como a la vasculogénesis. Esto ha podido comprobarse en experimentos con animales. La inoculación de endometrio menstrual a nivel peritoneal en primates ocasionaba una depleción en los niveles periféricos de células T reguladoras que se acumulaban en las zonas de tejido ectópico (54). Con ratones se ha comprobado como los linfocitos T helper tipo1 contribuyen a la formación de adherencias peritoneales. Alternativamente, los macrófagos (M2) promueven crecimiento y supervivencia de dichas lesiones mientras que los macrófagos tipo1 (M1) modularían su reabsorción (55).

En pacientes con endometriosis se ha demostrado la presencia aumentada de numerosos mediadores inflamatorios en el exudado peritoneal (citoquinas, quemoquinas y prostaglandinas), (56) y también, que la concentración de células T reguladoras a nivel periférico está disminuida mientras que se encuentra aumentada a nivel intraperitoneal (57). Parece que dichos linfocitos T reguladores incrementados en el microambiente peritoneal, pueden suprimir la función “efectora” de las células T y por tanto, favorecer la invasión de las células endometriales. Además, en las lesiones endometriales ectópicas, existe un predominio de M2 en las subpoblaciones de macrófagos y en el endometrio eutópico de pacientes con endometriosis predominan los macrófagos tipo 1 (M1) (58). Un grupo de investigadores ha publicado recientemente un perfil de citoquinas relacionado con la endometriosis que pudiera estar ligado a la activación de los macrófagos (59).

Pero el ambiente inflamatorio crónico además de alterar la inmunidad celular y favorecer la invasión y desarrollo de las células endometriales ectópicas, parece que pueda afectar la fertilidad por distintas vías (**Figura 2**). Los niveles elevados de interleuquinas (IL-1 β , IL-8, IL-10 y TNF- α) en el líquido folicular de los folículos adyacentes a los endometriomas ováricos, pudieran justificar una disminución en la repuesta ovárica “idiosincrásica” en pacientes con endometriosis no previamente intervenidas sobre el ovario. Es decir, una baja respuesta no asociada a intervenciones repetidas ni daño sobre el ovario sino primaria, propia de un perfil inflamatorio característico de las pacientes con endometriosis (60).

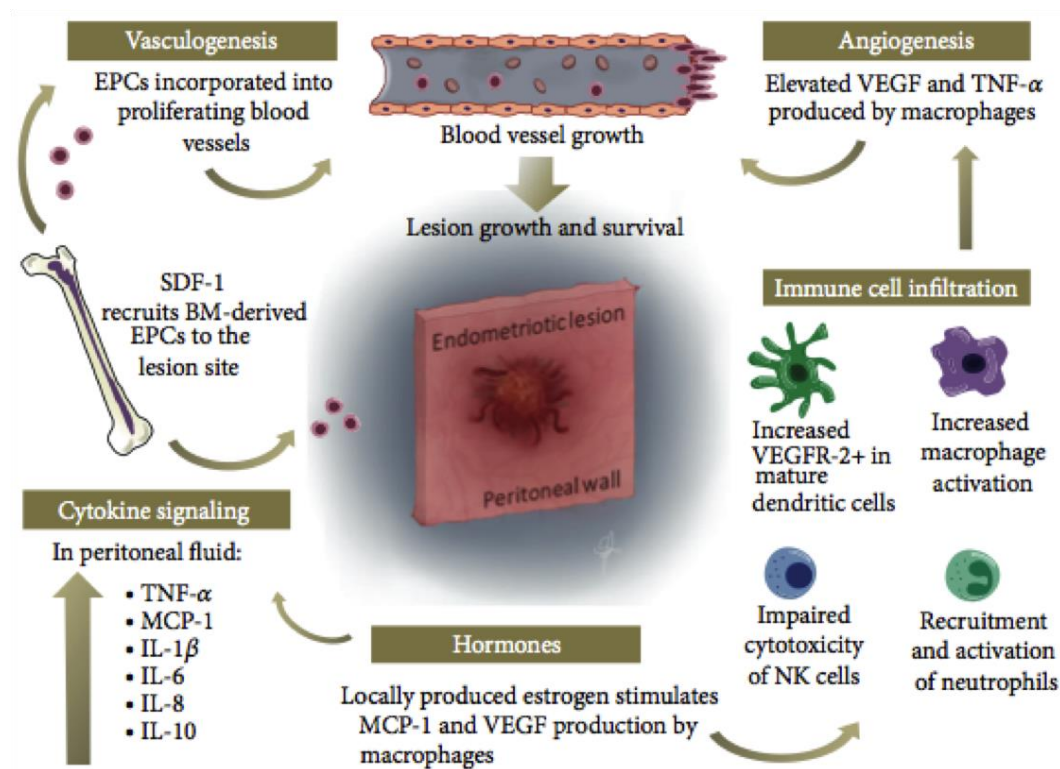


Figura 2. Fisiopatología inflamatoria de la endometriosis peritoneal. *Modificado de Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. Soo Hyun Ahn. Nature 2014.* La activación de citoquinas, vasculogénesis, disregulación inmune y alteración hormonal están relacionados con el desarrollo de la endometriosis peritoneal y se retroalimentan en un microambiente peritoneal crónico pudiendo afectar todo ello al proceso reproductivo.

Los niveles elevados de IL-6 presentes en el fluido peritoneal de pacientes con endometriosis, podrían relacionarse con afectación de la motilidad espermática así como diferentes mediadores inflamatorios parecen relacionados con posibles daños en el DNA espermático (61). Y aunque persisten las controversias, publicaciones de hace algunos años respaldan la influencia del estrés oxidativo asociado a la inflamación crónica, en el proceso de fecundación y en la capacidad implantatoria de los embriones procedentes de pacientes con endometriosis (62).

3.2.3. Foliculogénesis Alterada

Si bien los hallazgos son controvertidos, parece que en pacientes con endometriosis pueda existir una posible disfunción en el eje hipotálamo-hipofisario que justifique alteraciones en la foliculogénesis (62). Anomalías en la conexión hipotálamo - hipófisis - ovario pueden justificar problemas de fertilidad por prolongación de la fase folicular, niveles de estradiol séricos disminuidos o bajas concentraciones de LH para el pico ovulatorio. Una disfunción del eje en pacientes con endometriosis explicaría las alteraciones en la foliculogénesis, en la calidad ovocitaria e incluso en receptividad endometrial por fallos consiguientes en la fase lútea precoz. Pero los estudios existentes resultan en muchos puntos contradictorios (63, 64).

3.2.4. Defectos en la Fase Lútea. Resistencia a la Progesterona. Alteraciones en la Receptividad Endometrial/Implantación

La correcta secreción de progesterona y la respuesta del endometrio a la misma durante la fase lútea son esenciales para la transformación del endometrio (de proliferativo a secretor) y alcanzar entonces la ventana de implantación. En las pacientes con endometriosis parece que la expresión de receptores a nivel endometrial pueda estar reducida (33). Por otro lado, la progesterona induce la producción de 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (HSD17B2), que metaboliza el estradiol biológicamente activo a un metabolito menos potente, la estrona. De modo que aquellas pacientes con endometriosis y resistencia a la progesterona podrían estar sometidas a una mayor influencia estrogénica debido a la disminución de la actividad de la HSD17B2 (65). Un medio con mayor bioactividad de los estrógenos cerraría de nuevo el “círculo vicioso” que exponíamos en el primer punto, induciendo mayor respuesta inflamatoria del tejido endometrial y favoreciendo los característicamente elevados niveles de citoquinas.

Continúa siendo un apartado controvertido, pero unido a los posibles defectos de fase lútea o resistencia a la progesterona se ha publicado que el endometrio eutópico de las pacientes con endometriosis presenta alteraciones bioquímicas y estructurales que lo diferencian del endometrio de pacientes control (66). Expresión aberrante de integrinas, marcadores endometriales como HOXA 10 y HOXA 11, formación anómala de pinópodos son secuencias que parecen estar alteradas en el endometrio de pacientes con endometriosis y se discute la

posibilidad que por ello disminuya la capacidad de implantación en estos casos. Existen también publicaciones sobre niveles de anticuerpos antiendometrio elevados en pacientes con endometriosis. La unión de dichos anticuerpos a los antígenos endometriales podría justificar en dichas pacientes el fallo de implantación (67).

3.2.5. Folículo Luteinizado No Roto (LUF)

En mujeres fértiles el folículo dominante se rompe y libera al ovocito unas 38 horas después del pico hormonal de LH. Ocasionalmente dicho folículo puede luteinizarse pero no romperse y por tanto, no liberar el óvulo fecundable. Este hecho recibe el nombre de síndrome del “*folículo luteinizado no roto*” (LUF). Su diagnóstico no es posible mediante determinaciones hormonales, sólo realizando ecografías seriadas puede comprobarse la existencia de folículos persistentes que no se rompen. Se ha publicado que las pacientes con endometriosis tienen mayor incidencia de LUF comparado con mujeres sanas (68). Por otro lado, con frecuencia estas pacientes precisan del empleo habitual de antiinflamatorios no esteroideos para manejar síntomas como la dismenorrea o el dolor crónico. Dichos fármacos al inhibir la ciclooxygenasa provocan menor producción de prostaglandinas en el ovario, inhiben las MMP y aumentan la incidencia de LUF (69).

3.2.6. Disfunción Tubárica

Una coordinada contractilidad uterina permite transportar el semen hasta las trompas de Fallopio donde suceden la hiperactivación y capacitación espermática con el fin de alcanzar la porción ampullar tubárica y fecundar al óvulo. Tras ello, el embrión formado es transportado pasivamente hacia la cavidad uterina para la implantación. Parece que en las pacientes con endometriosis existe alteración de la peristalsis tubárica que puede contribuir a la subfertilidad, por dificultades en el transporte tanto del embrión como de los gametos (70).

3.3 MANEJO DE LA INFERTILIDAD EN LA PACIENTE CON ENDOMETRIOSIS

Para el tratamiento de la infertilidad asociada a endometriosis se han discutido en la literatura tres posibilidades: tratamiento médico, cirugía y TRA. Detallaremos a continuación sus peculiaridades y posibles combinaciones así como el manejo expectante y la opción más novedosa durante los últimos años: la preservación de la fertilidad.

3.3.1. Conducta Expectante

La existencia de estudios que documentan tasas acumuladas de embarazo espontáneo (en pacientes con endometriosis leves) aceptables y comparables a la EOD, lleva a plantear la opción del manejo expectante. Una de las publicaciones más recientes en este sentido es la del grupo italiano de *Maggiore y cols.* que publican tasas de gestación espontánea acumulada a los 6 meses, superior al 40% (71). Pero todo esto debemos situarlo en contexto. En este trabajo del grupo italiano, las pacientes presentan una media de edad de 34 años, no tienen factores de esterilidad asociados, han sido diagnosticadas mediante ecografía de endometriosis ovárica unilateral (1 endometrioma <2 cm) y no presentan cirugías previas. Aún con esto, siendo grupo de pronóstico claramente favorable, la tasa de gestación espontánea tras 6 meses roza el 40%, tasa perfectamente alcanzable actualmente con un ciclo de FIV-TE.

La controversia se centra en decidir si es permisible exponer durante 6 meses a pacientes con endometriosis, con riesgo de sintomatología y recurrencias, teniendo técnicas que aportan las mismas opciones de éxito en un único ciclo. La opinión mayoritaria al respecto es que la existencia de opciones terapéuticas que no sólo pueden incrementar las probabilidades de gestación sino también, reducir el tiempo necesario hasta alcanzarla, hace inaceptable la abstención terapéutica que sólo se justificaría si la paciente no acepta otros tratamientos (6).

3.3.2. Tratamiento médico

Su papel es aceptado en el manejo del dolor e incluso de manera post-quirúrgica en la prevención de recurrencias, pero el tratamiento médico hormonal para solucionar la infertilidad asociada a endometriosis no está indicado. Las distintas estrategias:

anticonceptivos hormonales orales, progestágenos, análogos de la GnRH o Danazol, comparten como mecanismo de acción la supresión de la función ovárica y por tanto, no se consideran eficaces en el manejo de la infertilidad (38).

3.3.3. Cirugía

Ocupa un apartado fundamental en el tratamiento de la endometriosis e históricamente se ha considerado esencial para el manejo de la infertilidad asociada. Actualmente su indicación es controvertida. La mayoría de autores coinciden en la importancia del estadio para individualizar el papel de la cirugía en relación a la infertilidad (40).

3.3.3.1. Endometriosis Inicial/Leve

En estos casos no suele existir una gran distorsión anatómica por lo que el objetivo de la cirugía para mejorar la fertilidad sería eliminar por completo (o en la medida de lo posible), las adherencias y las lesiones superficiales. Para estas pacientes, clasificadas como estadios I y II de la ASRM (19), la recomendación emitida por la ESHRE en la guía publicada 2014, respalda la cirugía laparoscópica con ablación de las lesiones y adhesiolisis frente a la laparoscopia diagnóstica aislada con un grado de recomendación A (38). Para emitir esta recomendación la guía se basa en la revisión Cochrane publicada por *Duffy y cols.* en 2014 (39) que combina los datos de 2ECR previos con resultados contradictorios (72, 73). Esta revisión reporta una mejora en los resultados a favor de la cirugía frente a LPS sólo diagnóstica, con una OR de 1,94 IC95% (1,20-3,16) de gestación espontánea. Si bien estos resultados han de interpretarse con cautela puesto que el beneficio absoluto de una OR como esta se corresponde con un NNT de 8. Y si además tenemos en cuenta que la endometriosis I/II precisa diagnóstico laparoscópico y está presente sólo en un 50% de las pacientes que se someten a la LPS por EOD, ese NNT de 8 se transforma en 16 o incluso más, en la práctica clínica diaria.

También durante 2014 *Jin y cols.* publican un metaanálisis que demuestra mayor tasa de gestación y recién nacido vivo con un RR de 1,4 IC95% (1,24-1,68) y 1,52 IC95% (1,26-1,84) respectivamente (74). Pero este estudio presenta serias barreras metodológicas y parece

estar igualmente influido que el anterior por el ECR de *Marcoux y cols.* que presenta mayor tamaño muestral (75).

Si a todo esto sumamos que la cirugía es un tratamiento tan complejo como costoso y que la tasa de éxito global para conseguir a través de ella una gestación se sitúa por debajo del rendimiento de un ciclo de FIV, actualmente no parece adecuado indicar una laparoscopia en pacientes con endometriosis con el único fin de restaurar su fertilidad (40). Ahora bien, en una paciente con endometriosis inicial/leve que sea sometida por otro motivo a una LPS (p.ej. por dolor), sí estaría indicada la intervención intentando extirpar las lesiones endometriósicas (51).

3.3.3.2. Endometriosis Moderada/Severa

El objetivo de la cirugía para mejorar la fertilidad, en los estadios avanzados de la endometriosis, sería la restauración de la anatomía de la pelvis así como la extracción de nódulos profundos o grandes endometriomas. Desafortunadamente, carecemos de ECRs que analicen el papel de la cirugía sobre la fertilidad frente a la actitud expectante o el tratamiento médico en endometriosis moderada/severa. Los datos de los que disponemos proceden de series de casos que hay que interpretar con cautela dado que se ven sometidos a numerosos sesgos y factores de confusión (75). Existe un metaanálisis, publicado hace años por *Adamson y cols.*, que en sus conclusiones afirma la superioridad de la cirugía para el manejo de la infertilidad en pacientes con endometriosis pero lo cierto es, que dicho trabajo sólo incluye estudios observacionales y además, en muchos de ellos no se especifica la severidad de la endometriosis (76). Más recientemente, muchas de las series publicadas reflejan la experiencia de centros altamente cualificados y especializados en la cirugía de la endometriosis, con lo que las cifras que arrojan resultan probablemente una sobreestimación de los beneficios de la cirugía. Pero tratando de estimar el beneficio neto, los autores reportan una tasa de gestación tras cirugía entorno al 25% (77).

Con todo lo anterior y conociendo el alto grado de complejidad que presentan estas cirugías en pacientes con endometriosis avanzada, la ESHRE emite con grado de recomendación B pero nivel de evidencia 2a, el posible papel beneficioso de la cirugía frente a la actitud expectante para la infertilidad asociada a la endometriosis. Si bien, conocidas las exitosas tasas actuales de los TRA, parece lógico que las recomendaciones se focalicen en

individualizar cada caso para, de manera consensuada, poder tomar aquella decisión que en el binomino beneficio- riesgo resulte más ventajosa para la paciente (51)

3.3.3.3. Cirugía del Endometrioma

En muchos casos, este apartado podría incluirse en el grupo anterior de endometriosis moderada/severa (19) pero sin duda, el endometrioma merece mención a parte. Los beneficios de una posible cirugía sobre la endometriosis ovárica respecto a los resultados sobre la fertilidad ha sido la “batalla” clásica y más controvertida dentro de la relación endometriosis e infertilidad. Hoy en día continua sin haber un consenso ni recomendación clara. El riesgo sobre una posible afectación de la reserva ovárica ante cirugías repetidas, endometriomas bilaterales o quistectomías en manos “no expertas”, se ha cifrado en hasta un 1-2% de fallo ovárico precoz iatrogénico (78). Y esto ha de confrontarse con una posible menor respuesta del ovario afecto ante la estimulación ovárica así como un descenso en la calidad ovocitaria o dificultades para la realización de la punción folicular (77).

En los últimos años la controversia se ha focalizado en las diferentes técnicas quirúrgicas con el fin de mitigar los posibles efectos adversos relacionados con la quistectomía clásica por tracción (79). Las recomendaciones emitidas por la ESHRE (38) en este sentido pueden resumirse como:

- Con grado de recomendación A y nivel de evidencia 1b, en las pacientes sometidas a quistectomía la extirpación quirúrgica de la cápsula aporta mejores resultados sobre la fertilidad que otras técnicas como el drenaje y la electrocoagulación (79).
- Respecto a la posibilidad de quistectomía para mejorar los resultados de la TRA (no sólo fertilidad espontánea), la recomendación con grado de recomendación A basado en la opinión del grupo de expertos es que aún con endometriomas >3cm se evalúe individualmente y de manera consensuada con la paciente la actitud a seguir en cada caso. Sólo aconsejar cirugía si se considera que el endometrioma puede interferir con la realización de la TRA o si existe sintomatología asociada (p.ej. dolor) que justifique la cirugía.

3.3.4. Las Técnicas de Reproducción Asistida

3.3.4.1. Inseminación Artificial

Los indudables avances de la FIV en términos de eficacia y seguridad han hecho que durante los últimos años la IA haya ido perdiendo indicaciones a la par que consenso respecto a su empleo. Inicialmente indicada en casos de EOD o factor masculino leve, actualmente la mayoría de grupos restringen el empleo de la IA a parejas serodiscordantes, requerimiento de banco de semen, anovulación o problemas coitales (80).

La controversia respecto a la inseminación para solucionar la infertilidad en pacientes con endometriosis surge porque como técnica, no logra salvar muchos de los factores etiopatogénicos propios de la enfermedad como el impacto en la foliculogénesis, la calidad ovocitaria o la disfunción tubárica. Los pilares que hasta ahora habían sustentado su uso en pacientes con endometriosis eran, por un lado, la equiparación de los resultados de la IUI en pacientes con endometriosis inicial/leve con las pacientes diagnosticadas de EOD. Por otro, intentar acortar el tiempo de búsqueda del embarazo dado el elevado índice de recurrencias que presenta la endometriosis. Pero lo cierto es que ambos argumentos carecen de una evidencia científica sólida. *Tanbo y cols.* en una revisión publicada recientemente, muestran una tabla (**Tabla 5**) que recoge los distintos estudios que han analizado la comparativa entre resultados de la IA en endometriosis inicial/leve (ASRMr I/II) frente a resultados de la IA en pacientes con EOD.

Author (ref. no.)	Unexplained infertility			Endometriosis			p-value
	No. cycles	No. pregnancies		No. cycles	No. pregnancies		
		n	%		n	%	
Yovich – 1988 (56)	134	12	9.0	65	5	7.7	0.98
Omland – 1998 (57)	119	40	33.6	49	8	16.3	<0.04
Nuojua-Huttunen – 1999 (58)	413	63	15.3	138	9	6.5	<0.01
Singh – 2001 (59)	265	36	13.6	300	20	6.7	<0.01
Göker – 2002 (60)	140	25	17.9	39	2	5.1	0.09
Werbrouck – 2006 (61)	122	25	20.5	137	28	20.4	0.99
Ahinko-Hakamaa – 2007 (62)	637	90	14.1	126	15	11.9	0.51
Jeon – 2013 (63)	271	48	17.7	47	2	4.3	<0.05
Total	2101	339	16.1	901	89	9.9	<0.01

Tabla 5. Resultados de la IA en pacientes con Endometriosis Inicial/Leve versus EOD. *Modificado de Tanbo y cols. 2017.* Observando la columna de la derecha, en la que se muestra la significación estadística, vemos como los resultados al comparar los estudios son heterogéneos.

De modo que no parece claro que podamos equipar las tasas de éxito de la IA en endometriosis inicial/leve a las conseguidas en pacientes con diagnóstico de EOD.

En cuanto a la posibilidad de emplear la IA para acortar tiempo hasta las recurrencias, argumento en el que se apoya también la guía ESHRE 2014 (38), la idea surge de un EC publicado en 1997 según el cual la tasa de RNV resultaba mayor en el grupo de pacientes sometidas a IA respecto al manejo expectante (81). Pero en dicho estudio se incluyen tan sólo 103 pacientes y no se habla de tasas de gestación acumulada. Posteriormente, se publican trabajos que cuestionan si frente al “ahorro de tiempo” hasta la gestación debemos plantearnos que la IA pueda favorecer la aparición de la recidiva (82).

Podemos resumir entonces, que la aplicación de la IA en la infertilidad asociada a endometriosis puede valorarse, si la paciente lo desea, en casos iniciales/leves de la enfermedad, sin otros factores de esterilidad asociados, mujeres jóvenes y esterilidad de corta evolución; sólo durante un breve periodo de tiempo y en lugar de una conducta expectante. Sin duda el tratamiento más eficaz en cuanto a TRA en pacientes con endometriosis actualmente es la fecundación in vitro (6).

3.3.4.2. Fecundación in vitro

La FIV constituye el tratamiento de elección para las pacientes con infertilidad asociada a endometriosis, especialmente, en aquellos casos con otros factores de esterilidad asociados. Como técnica, permite salvar muchas de las barreras que justifican la infertilidad en estas pacientes si bien, no consigue solucionarlas todas y sus opciones de éxito siguen siendo actualmente limitadas.

El primer metaanálisis analizando los resultados de FIV/ICSI en pacientes con endometriosis, fue el publicado en 2002 por *Barnhart y cols.* (83). Con un total de más de 2300 pacientes, los resultados del grupo de pacientes con endometriosis resultaron inferiores al compararlos frente al factor tubárico. El descenso en las tasas de éxito se agudizaba al analizar los resultados en el grupo de endometriosis más avanzada. Los últimos años se han publicado en esta línea varios metaanálisis (84, 85). En su mayoría, si bien no alcanzan diferencias en las tasas finales de RNV, se publican resultados comparables a otras indicaciones de FIV en estadios leves de la enfermedad pero en endometriosis moderada/severa, las tasas de éxito parecen inferiores al compararlas con las de los grupos control.

De modo que aunque la fecundación in vitro parece el tratamiento con mayor eficacia para tratar la infertilidad en las pacientes con endometriosis, en estadios de enfermedad avanzados, las tasas de éxito pueden verse disminuidas mientras que parecen comparables a las de otras indicaciones de FIV para estadios iniciales de la enfermedad. Por ello, el diagnóstico adecuado y un abordaje precoz, serán determinantes en el pronóstico reproductivo de la paciente con endometriosis (37).

No se han demostrado diferencias estadísticamente significativas respecto a un tipo de protocolo de estimulación ovárica frente a otros (45). Aunque el riesgo de recurrencias ligado al estado hiperestrogénico durante la EO ha sido debatido, no se ha podido demostrar

que la medicación empleada durante el ciclo de FIV empeore el pronóstico de la endometriosis ni favorezca la aparición de recidivas (37).

3.3.4.3. Ovodonación

La baja respuesta ovárica así como la calidad ovocitaria deficiente son algunos de los motivos que llevan a pacientes infértiles con endometriosis a recurrir a la ovodonación. Los programas de donación de óvulos constituyen un buen modelo de estudio clínico para individualizar la influencia de la receptividad endometrial frente a la de la calidad ovocitaria/embrionaria en las pacientes con infertilidad asociada a endometriosis. En una revisión reciente se comprobó como las pacientes que recibían ovocitos procedentes de mujeres con endometriosis tenían menores tasas de implantación y gestación frente a sus controles, mientras que el estatus de la receptora respecto a la enfermedad no suponía diferencias (86). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la endometriosis afecta a la calidad ovocitaria y no influye sobre la receptividad endometrial si bien, probablemente sean necesarios más estudios para dilucidar el papel que las citadas alteraciones inmunológicas y químicas demostradas en el endometrio de pacientes con endometriosis puedan ejercer sobre la implantación (32).

3.3.5. Posibles Combinaciones Terapéuticas

Se ha planteado un posible efecto beneficioso del pretratamiento médico hormonal tanto sobre los resultados de las TRA como sobre los de la cirugía. La propuesta surge a raíz de una revisión Cochrane publicada por *Sallam y cols.* en 2006, que muestra una OR estadísticamente significativa a favor del empleo de análogos de la GnRH durante los 3 a 6 meses previos a un ciclo de FIV (38). Pero dicha revisión ha sido criticada tanto por incluir un número pequeños de casos como por su metodología, y trabajos posteriores de otros grupos no han podido corroborar sus resultados (40). Respecto a la cirugía, actualmente

tampoco se recomienda emplear tratamiento médico adyuvante buscando mejorar los resultados reproductivos puesto que la bibliografía publicada no es concluyente (38).

El posible efecto beneficioso de la cirugía de la endometriosis previo a una TRA ha sido ampliamente analizado, en especial, respecto a la quistectomía ovárica. Los estudios publicados resultan contradictorios aunque por consenso se acepta, que la cirugía de la endometriosis no está indicada previo a un tratamiento de RA con la sola intención de mejorar los resultados de esta. Los riesgos inherentes a la cirugía y sus posibles secuelas (principalmente baja reserva ovárica) no parecen justificar unos beneficios no probados científicamente. Se indicará la cirugía si tras valoración global del caso se considera en su conjunto beneficiosa o bien, si la realización de la TRA no es posible sin la previa extirpación de las lesiones de endometriosis (como en el caso de grandes endometriomas que impidan la realización de una correcta punción folicular) (38, 87).

Y quedaría por evaluar el papel del un tratamiento hormonal con estrógeno-progestágenos, progestágenos aislados, análogos de la GnRH o Danazol asociados a la cirugía. En este punto parece no existir controversia, el tratamiento médico no está indicado para mejorar los resultados reproductivos en las pacientes sometidas a cirugía por endometriosis (88).

3.3.6. Preservación de la Fertilidad en Pacientes con Endometriosis

Los importantes avances conseguidos en las técnicas de vitrificación durante la última década han permitido que la preservación de la fertilidad vaya ganando terreno en la práctica clínica. Las pacientes con endometriosis, que no deseen una gestación inmediata pero por el curso de su enfermedad, vean peligrar su capacidad reproductiva, pueden recurrir a dichas técnicas para salvaguardar sus opciones de fertilidad futura (6). Existen pocos datos publicados hasta el momento sobre los resultados que tiene la vitrificación de ovocitos aplicada a pacientes con endometriosis, aunque realizada en base a las recomendaciones establecidas, no debemos esperar grandes diferencias respecto a otro tipo de indicaciones (89).

La preservación de tejido ovárico supone una opción más controvertida. Existen trabajos que argumentan una disminución de la densidad folicular en el córtex ovárico de pacientes con endometriosis así como, “microendometriomas” que podrían comprometer la calidad ovocitaria futura (90). Actualmente, el empleo de la vitrificación de tejido ovárico para preservar la fertilidad de pacientes con endometriosis, no es una opción real en la práctica clínica

CAPÍTULO II:

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

i. La infertilidad asociada a la endometriosis puede ser tratada de forma eficaz con la *fecundación in vitro*, consiguiendo unos resultados reproductivos comparables entre los diferentes estadios de la enfermedad frente a los de otros grupos o indicaciones de esterilidad candidatos a dicha técnica y respecto a los datos globales publicados en la literatura.

ii. En pacientes con endometriosis, el antecedente de cirugía o tratamiento médico previo al ciclo de fecundación in vitro no mejora los resultados frente a la TRA aislada.

iii. En la endometriosis severa las técnicas de reproducción asistida podrían perder eficacia pero continúan siendo el tratamiento más útil para la infertilidad con unas tasas de éxito superiores a cualquier otra propuesta para su tratamiento.

iv. Al igual que para otras indicaciones de fecundación in vitro, en la infertilidad asociada a endometriosis, la edad de la paciente parece ser el factor pronóstico principal. De manera que un correcto abordaje multidisciplinar de la paciente con endometriosis así como un diagnóstico y manejo precoz de su infertilidad serían los determinantes fundamentales de su pronóstico reproductivo.

2. OBJETIVOS

i. Describir los ciclos de fecundación in vitro realizados en pacientes con infertilidad asociada a endometriosis en la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario La Paz en un periodo de 24 meses comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2014 y analizar sus resultados.

ii. Demostrar la eficacia de la fecundación in vitro en el tratamiento de la infertilidad asociada a endometriosis en todos los estadios de la enfermedad, comparando los resultados entre estadios leve y severo, con las tasas globales del servicio y con los datos publicados en la literatura.

iii. Establecer las bases que determinan el pronóstico reproductivo de las pacientes con infertilidad asociada a endometriosis. Destacar la relevancia de la edad sobre tratamientos adyuvantes o estadios evolutivos de la enfermedad clásicamente discutidos en la literatura.

iv. Demostrar la importancia de un abordaje multidisciplinar, correcta información y manejo precoz de estas pacientes. Idealmente en centros de referencia con unidades de endometriosis, cirugía, anestesiología, radiología y reproducción que trabajen de forma paralela y coordinada.

CAPITULO III:

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

1. DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, de carácter retrospectivo, en el que se analizan los ciclos de fecundación in vitro en pacientes con infertilidad asociada a endometriosis, realizados en la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario La Paz en el periodo de 24 meses comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2014. El objetivo es el análisis crítico de los datos y resultados obtenidos como fruto de un manejo multidisciplinar de la paciente infértil con endometriosis en un centro de tercer nivel, referencia nacional para el tratamiento de dicha enfermedad crónica.

2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La población de estudio se identificó a partir de la base de datos electrónica del Laboratorio de Fecundación in vitro del Hospital Universitario La Paz (2ª planta Edificio de Maternidad Consultas Externas, Laboratorio de FIV). Aplicando como criterios de búsqueda los siguientes:

- Ciclos de FIV 2013
- Ciclos de FIV 2014
- Factor de Esterilidad: Endometriosis

Se identificaron 109 ciclos de FIV inicialmente de los cuales 1 se descartó al comprobarse un error en el registro y otros 3 se desestimaron por pertenecer a 2 pacientes de las que no fue posible obtener la historia clínica para su revisión. De los 105 ciclos restantes, pertenecientes a 84 pacientes, se procedió a la revisión exhaustiva de la historia clínica física existente en el Archivo General de Historias Clínicas del Hospital Universitario La Paz, revisando los archivos de evolución clínica referentes a las unidades de Reproducción Asistida, Endometriosis, Cirugía, Radiología y Unidad del Dolor. Posteriormente los datos extrapolados de dichas historias se contrastaron y completaron con los registrados en el Sistema de Ayuda para Reproducción Asistida “SARA” cedido por Merck. S.L. (base de datos informática empleada como apoyo en la Unidad de Reproducción Humana) y los registros del Laboratorio de FIV.

3. ANÁLISIS COMPARATIVO

Para el estudio comparativo y basándose en las conclusiones establecidas por los principales metaanálisis sobre la materia (84, 85) que consideran comparables los resultados de la endometriosis leve con los de otros grupos control o la EOD, se empleó el grupo de endometriosis inicial/leve como grupo de referencia para analizar los resultados del grupo con endometriosis moderada/severa.

Para la obtención de los resultados globales de la Unidad de Reproducción Asistida del HULP en el periodo estudiado, se realizó igualmente el cómputo aritmético y cálculo de las tasas correspondientes a partir de los datos registrados en las bases informáticas ya mencionadas. Dichos datos globales se utilizaron como referencia para valorar los del grupo completo de endometriosis.

Para la obtención de los datos nacionales se recurre al análisis de los ciclos publicados en Registro Nacional de Actividad 2014- Registro SEF (43) (<http://www.sef.es/>)

Los datos procedentes de la ASRM (49), se obtuvieron tras la búsqueda en Pubmed e identificación de las publicaciones relacionadas a las que se permitió el acceso gracias a los Servicios Unificados de Biblioteca (OPAC), del Hospital Universitario La Paz.

4. CRITERIOS DEL ESTUDIO: INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN

4.1. CRITERIOS GENERALES DE FUNCIONAMIENTO DE LA UNIDAD DE REPRODUCCIÓN HUMANA

Se ajustan a los criterios establecidos en la Cartera de Servicios del HULP para la inclusión de pacientes en la Lista de Espera de Fecundación in vitro “*Normativa de la Lista de Espera de FIV-ICSI*” (ver **Anexo1**), redactada en base a las normas surgidas del *Real decreto 1030/2006* y *orden SSI/2065/2014* del 31 de octubre y las dictadas por la reunión de expertos en técnicas de reproducción de los centros del Sistema Nacional de Salud (47).

Las pacientes diagnosticadas de infertilidad son evaluadas en las Consultas Externas de la Unidad de Reproducción Humana del propio HULP, en los centros de Atención Primaria asociados al mismo o bien son remitidas, con las pruebas diagnósticas y sus resultados, desde otros centros u hospitales de la Comunidad de Madrid que no disponen de la técnica indicada (especialmente fecundación in vitro), siendo el HULP su Unidad de Referencia (p.ej. Hospital Puerta de Hierro, Hospital Ramón y Cajal, Hospital de La Cruz Roja, Hospital Universitario Infanta Sofía). Si se confirma que la indicación para TRA es “fecundación in vitro”, las pacientes son incluidas en la citada lista de espera cuyo tiempo estimado en el momento del estudio era de 23 meses.

Transcurrido el tiempo de espera la paciente es citada en Consulta de Fecundación in vitro (Consulta 1, segunda planta, Consultas Externas Maternidad HULP) para reevaluación de las pruebas básicas e inicio del tratamiento de FIV-ICSI.

Según lo acordado en el *Comité de Esterilidad de la Unidad de Reproducción Humana* con fecha 7 de junio de 2012 y de acuerdo a lo establecido en la Normativa para TRA de la Cartera de Servicios del HULP conforme a las normas del *Real Decreto 1030/2006*, buscando rentabilizar los recursos disponibles para TRA otorgados por el SNS, se establece: no iniciar el ciclo de fecundación in vitro si en el momento de reevaluación de la paciente en consulta al ser llamada de lista de espera presentase 3 de los 4 criterios que siguen

Criterios para no iniciar el ciclo de FIV-ICSI

- + Edad > 38 años
- + FSH >15 mUI/mL
- + AMH < 0,2 ng/mL
- + RFA < 4 entre ambos ovarios

4.2. CRITERIOS ESPECÍFICOS APLICABLES A LA MUESTRA SELECCIONADA

Desde el *Comité de Esterilidad de la Unidad de Reproducción Humana* del HULP también con fecha 7 de junio de 2012, se establecen así mismo unos “*Criterios de Priorización*” a aplicar sobre la citada lista de espera siempre bajo valoración individualizada del caso en la reunión semanal del comité.

Las pacientes con endometriosis sintomática, Baja Reserva Ovárica (BRO), asociada o no con endometriosis (en base a los criterios que después se indican) u otras patologías médicas que por necesidad de tratamiento o sintomatología supongan para la paciente un riesgo no asumible durante el periodo de espera, serán llamadas para iniciar tratamiento transcurridos de 6 a 9 meses desde su inclusión en lista.

Criterios de Priorización para LE

- + Endometriosis Sintomática
- + Endometriosis Moderada/Severa según clasificación ASRMr (19) o con antecedentes de cirugía sobre el ovario
- + Endometriosis con Criterios de BRO
- + BRO (pacientes < 36 años con AMH < 1ng/ml o FSH >12 mUI/ml).
- + Otras patologías médicas a valorar de forma individualizada

Concretamente, respecto a la Endometriosis, el volumen mayoritario de pacientes procede de la Unidad de Endometriosis del HULP. Dicha Unidad atiende anualmente a más de 2000 pacientes con endometriosis siendo Centro de Referencia Nacional del SNS para el tratamiento de la enfermedad. Se procura el funcionamiento plenamente coordinado de dicha Unidad con la de Reproducción Humana valorando los casos de Endometriosis e Infertilidad de forma individualizada, sus posibles tratamientos (médicos, TRA, cirugía) e informando a las pacientes de las opciones más beneficiosas desde el punto de vista del pronóstico global de su enfermedad.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

En la muestra de estudio se incluyen 84 pacientes que realizan 105 ciclos de FIV/ICSI con indicación principal “Endometriosis”, tanto como factor diagnóstico único como asociado a otros motivos de esterilidad. Se incluyen todos los estadios de la enfermedad.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL ESTUDIO

- Pacientes con Infertilidad Asociada a Endometriosis
- Cualquier estadio según la clasificación ASRMr
- Pacientes ≤ 40 años en el momento de iniciar el tratamiento
- No hijos biológicos previos (o no al menos con la pareja actual)
- No embriones criopreservados fruto de tratamientos previos en otros centros
- Negatividad serológica comprobada: VHB, VHC, VIH, Sífilis
- IMC < 30 kg/m²

De acuerdo con las recomendaciones estipuladas por el Comité de Ética y Buena Práctica del Hospital Universitario La Paz, las pacientes incluidas en el estudio debían presentar el Consentimiento Informado para tratamiento de FIV/ICSI correctamente relleno y la casilla para la aprobación de cesión de datos con fines de investigación médica marcada (**Anexo 2**).

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Las pacientes que no cumplían la totalidad de los criterios inclusión, cumplían criterios para no iniciar el tratamiento de FIV/ICSI según lo señalado en los criterios generales o bien eran portadoras de alguna enfermedad transmisible (VIH positivas o VHB/VHC con carga viral positiva), fueron excluidas del estudio al no poderse realizar tratamiento según lo expresado en la Normativa de FIV/ICSI (**Anexo 1**). No se aceptaron para el estudio las pacientes con enfermedades basales que contraindicaran la realización de TRA así como tampoco aquellas parejas que hubieran realizado tres o más ciclos previos de FIV/ICSI. Así mismo quedaron excluidas las pacientes cuyas historias clínicas no pudieron ser revisadas o los casos en que el registro de “endometriosis” tras la búsqueda en las bases informáticas resultaba erróneo al contrastarlo. No encontrar el consentimiento informado correctamente relleno con la autorización para uso de los datos con fines de investigación fue considerado así mismo, excluyente para el estudio.

5. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

5.1. EDAD

La media de edad de la población de estudio fue de 35,3 años con una edad mínima de 29 años y una edad máxima de 40 años (de acuerdo a los criterios de inclusión/exclusión).

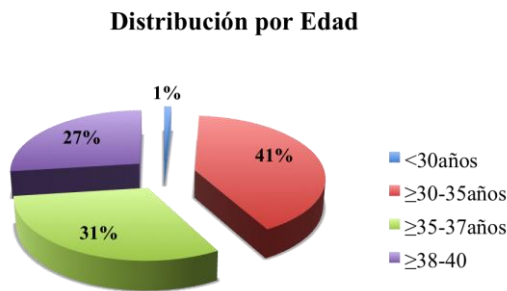


Gráfico 3.

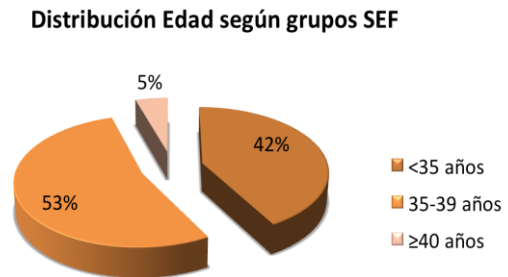


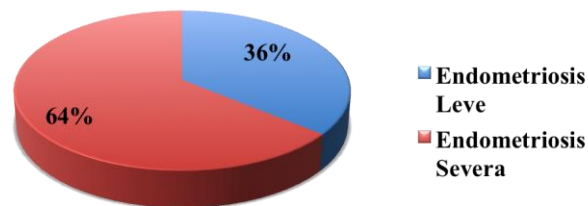
Gráfico 4.

5.2. ENDOMETRIOSIS

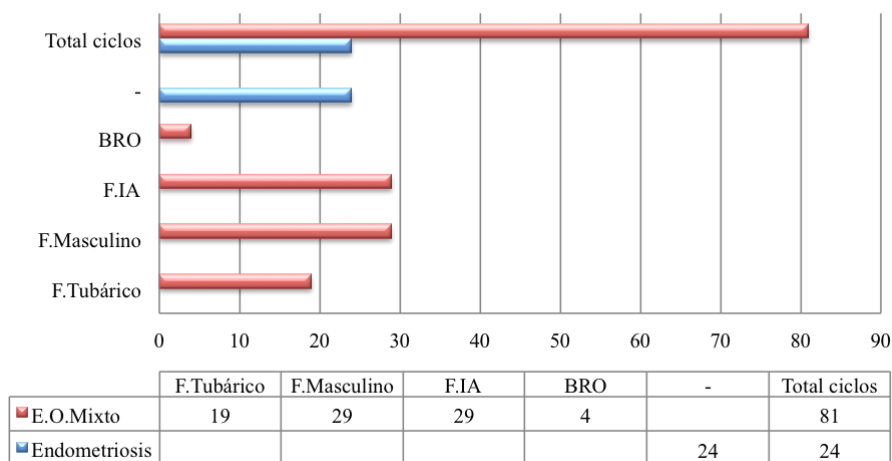
Se clasificó a las pacientes según el grado de severidad de la enfermedad siguiendo para ello la clasificación revisada de la ASRM (19). Posteriormente para facilitar el análisis y los resultados y según el esquema empleado por la mayor parte de publicaciones, se diferenciaron exclusivamente 2 grupos: Endometriosis Inicial/Leve (Leve) que comprende los estadios I y II de la ASMR y Endometriosis Moderada/Severa (Severa) que comprende los estadios III y IV de la clasificación ASRM. La distribución fue acorde a lo que se refleja en el **gráfico 5**, con un porcentaje llamativo de grados severos de la enfermedad.

5.3. FACTORES DE ESTERILIDAD

De los 105 ciclos analizados 24 (23%) correspondían exclusivamente a un diagnóstico de endometriosis. En los 81 (77%) restantes, las pacientes además presentaban otros factores de esterilidad asociados lo que denominó “Esterilidad de Origen Mixto” (EOM).

Grado de afectación Endometriosis**Gráfico 5. Distribución por grado de Endometriosis**

De este 77%, el 23% (19 de 81 ciclos), se realizaron bajo el diagnóstico añadido de “Factor Tubárico”, 29 ciclos (35,8%) asociaban “Factor Masculino”, otros 29 provenían de “Fallo de IAC” previas y sólo en 4 de los ciclos (5%) existía un diagnóstico inicial de “Baja Reserva Ovárica” sobreañadido a de endometriosis.

Diagnóstico: Factor de Esterilidad**Gráfico 6. Factores de Esterilidad Asociados al Diagnóstico**

Respecto al factor masculino, sólo en 2 casos de los 29 no resultó posible utilizar los espermatozoides de la muestra en fresco recogida el día de la punción folicular. Uno de ellos se correspondía con un varón diagnosticado de eyaculación retrógrada en el cual se aislaron

espermatozoides útiles para la ICSI tras un proceso de alcalinización de la orina. El otro caso, consistió en una azoospermia secretora y la fecundación se realizó con espermatozoides procedentes de muestra de biopsia testicular previamente congelada.

5.4. ANTECEDENTE DE CIRUGÍA POR ENDOMETRIOSIS

Como se mencionaba en apartados anteriores, la mayoría de pacientes con endometriosis tratadas en la Unidad de Reproducción del HULP, procedían de la Unidad Específica de Endometriosis del mismo hospital a la cual se remiten pacientes con la patología desde todo el ámbito nacional del SNS. En muchas de ellas la evolución de la enfermedad o su sintomatología habían requerido tratamiento previo. Las recomendaciones sobre el manejo de la paciente con endometriosis han sido actualizadas durante los últimos años, especialmente, desde la última publicación de la guía ESHRE 2014 (38). Por este motivo, el periodo estudiado fue breve, para evitar los sesgos derivados por el cambio de criterios respecto a la actitud quirúrgica, claramente más conservadora en nuestro hospital desde entonces.

De los 67 ciclos realizados en pacientes con Endometriosis Severa, el antecedente de cirugía estaba presente en 64 de ellos lo que supone un 95,5% de los ciclos de las pacientes con afectación severa. Mientras que en la Endometriosis Leve sólo un 23,6% de los ciclos se realizaron en pacientes con historia previa de cirugía. En cifras más generales y dada la importancia que se ha dado clásicamente a la cirugía del endometrioma sobre los resultados reproductivos, un 60,9% de los ciclos (n= 64) se realizaron en pacientes con historia previa de cirugía sobre al menos uno de los ovarios.

5.5. MARCADORES DE RESERVA OVÁRICA

En la siguiente tabla se describen los parámetros correspondientes a los marcadores de reserva ovárica determinados mediante análisis de sangre entre el segundo y cuarto día del ciclo menstrual. Se han elegido FSH, E2 y AMH por ser los marcadores empleados rutinariamente en la Unidad de Reproducción del HULP. El RFA aunque habitualmente se realiza en el control ecográfico basal previo al inicio de la estimulación ovárica, no se ha incluido en este estudio debido a la “variabilidad interobservador” (91). La frecuente

rotación entre las ginecólogas encargadas de la consulta de fecundación in vitro podría suponer un sesgo importante en el análisis de los datos, por lo que se emplea un parámetro puramente objetivo como la AMH.

	Valores promedio (rango)
FSH mUI/mL (rango)	10,3 (4 – 23)
E2 pg/mL (rango)	65,5 (17 – 155)
AMH ng/mL (rango)	2,84 (0,1 – 10,3)

Tabla 6. Marcadores de reserva ovárica en la población de estudio. En la tabla se muestran los valores promedio y el rango de dispersión de la FSH basal, el E2 basal y AMH correspondiente a los 105 ciclos estudiados.

MÉTODOS

1. CONCEPTOS Y DEFINICIONES

i. Endometriosis

- Endometriosis Leve: se definió como estadio inicial o leve de la enfermedad aquel acorde a los estadios I y II de la clasificación ASRM.
- Endometriosis Severa: se definió como estadio moderado o severo de la enfermedad aquel acorde a los estadios III y IV de la clasificación ASRM.

ii. Baja Reserva Ovárica

Para el diagnóstico de baja reserva ovárica (BRO) se emplearon los “Criterios Bologna”, aceptados por la ESHRE para su definición en 2011 (92). Se requieren al menos 2 de las 3 siguientes:

- Edad Reproductiva Avanzada (definida como $>$ o igual a 40 años) u otros factores de riesgo de BRO (p.ej. cirugías previas, tratamientos de quimioterapia o radioterapia, alteraciones genéticas relacionadas con baja reserva ovárica).

- Una baja respuesta a un tratamiento previo, establecida como la obtención de 3 ovocitos o menos tras una estimulación ovárica convencional.

- Marcadores de Reserva Ovárica alterados ($AMH < 1,1\text{ng/ml}$).

iii. Fallo de IAC

Se denominó fallo de IAC a la no consecución de una gestación evolutiva tras un máximo de 4 ciclos de IA completados.

iv. Factor Masculino

El factor masculino fue diagnosticado en base a los criterios de la OMS 2010 (**Tabla 7**) (93). Con Recuento de Espermatozoides Móviles (REM) $< 5\text{millones/mL}$ en 2 o más seminogramas correctamente realizados se consideró igualmente criterio para FIV/ICSI.

	OMS-1999 (4ta Edición)	OMS-2010 (5ta Edición)
	Valor de referencia	LIR
pH	7,2-7,8	$\geq 7,2$
volumen	2 ml	1,5 ml (1,4-1,7)
Concentración espermática	$20 \times 10^6/\text{mL}$	$15 \times 10^6/\text{ml}$ (12-15)
Concentración total	40×10^6	39×10^6 (33-46)
Motilidad total (progresivos + no progresivos)		40 % (38-42)
Motilidad progresiva	50 %	32 % (31-34)
Viabilidad	75 %	58 % (55-63)
Formas normales	15 %	4 % (3-4)
Leucocitos	$< 1 \times 10^6/\text{mL}$	$< 1 \times 10^6/\text{mL}$

Tabla 7. Comparación entre los valores de referencia OMS-1999 y los límites de referencia según el manual OMS-2010. Estos últimos fueron los empleados para el diagnóstico del factor masculino en el estudio.

v. Factor Tubárico

Se consideró cuando existía afectación de la permeabilidad de una o ambas trompas de Fallopio (factor tubárico relativo o absoluto, respectivamente). En el estudio las pacientes diagnosticadas de factor tubárico, presentaban como prueba confirmatoria la histerosalpingografía o bien la cromopertubación tubárica laparoscópica, en el contexto de otra cirugía pélvica o la motivada por la propia endometriosis.

vi. Esterilidad de Origen Mixto (EOM)

Con este término se hace referencia a aquellos casos que comparten 2 o más factores causales indicativos de FIV/ICSI. Especialmente nos referimos a aquellas pacientes que además de endometriosis presentaban otro motivo añadido de esterilidad.

vii. Tasa de fecundación

Se refiere al número de embriones fecundados respecto al total de ovocitos maduros inseminados/ microinyectados el día de la aspiración folicular.

viii. Tasa de Implantación

Se calcula en base al número de sacos gestacionales visibles por ecografía transvaginal realizada a la 6ª semana de amenorrea (FUR calculada por fecha de TE), respecto al número de embriones transferidos.

Debido a que en ese momento el método de congelación embrionaria empleado en el centro era la *congelación lenta*, sólo se tuvieron en cuenta para el análisis de los resultados las transferencias realizadas en fresco, a sabida cuenta de que con los embriones criopreservados mediante congelación lenta se obtienen peores resultados respecto a los frescos o los tras su descongelación, lo que podría suponer un sesgo en los resultados (48).

ix. Tasa de Gestación

Definimos como tasa de gestación la determinación positiva de BhCG en sangre periférica a los 14 días o más después de la transferencia embrionaria. El cálculo se realizó por punción folicular, por transferencia o por ciclo iniciado.

x. Tasa de Gestación Clínica

Se define gestación clínica como la comprobación ecográfica de gestación al visualizar el saco intraútero en la ecografía de la 6ª semana o en cualquier caso signos inequívocos de gestación. Para el cálculo de la tasa, se relaciona la medida de las gestaciones clínicas con la referencia seleccionada (ciclo, punción folicular o transferencia embrionaria).

xi. Gestación Bioquímica

Se define como la determinación de BhCG positiva en sangre que posteriormente no se llega a desarrollar como una gestación clínica.

xii. Tasa de Gestación Evolutiva

Consideramos una gestación evolutiva tras la confirmación ecográfica de un feto con movimientos fetales y cardiacos positivos por encima de la 12ª semana de embarazo. Para el cálculo de la tasa se relaciona la medida de la gestación evolutiva con referencia deseada.

xiii. Tasa de Recién Nacido Vivo

Se considera en base al número de recién nacidos vivos respecto a una medida de referencia seleccionada. El cálculo se realiza respecto a ciclo iniciado, punción folicular o transferencia embrionaria.

xiv. Tasa de Aborto

Se definió como aborto aquella gestación clínica que no se hace evolutiva al interrumpirse su desarrollo. El cálculo de la tasa se consiguió al relacionar el número de abortos sobre el total de gestaciones conseguidas.

2. MÉTODOS CLÍNICOS

2.1. DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSIS

Siempre precedido por una exhaustiva anamnesis y exploración clínica - ginecológica, la sospecha diagnóstica de endometriosis de las pacientes incluidas en el estudio había sido confirmada por alguna de las siguientes pruebas/exploraciones complementarias.

En aquellas pacientes con antecedentes de cirugía, el diagnóstico de endometriosis se realizó mediante *análisis histológico* de biopsia o material quirúrgico extraído durante la misma. En las pacientes sin antecedente de cirugía previa, el diagnóstico fue realizado preferentemente por *ecografía* (94), apoyado por la determinación del marcador serológico *Ca125* empleado para el seguimiento (en la consulta específica de la Unidad de Endometriosis) en casos de enfermedad de larga evolución o para control post-cirugía.

La *resonancia magnética con gel* fue otra de las pruebas diagnósticas más empleadas. Especialmente solicitada en las afectaciones ováricas bilaterales, sintomatología pélvica severa así como parte fundamental en el estudio pre-quirúrgico. De gran utilidad para valoración del tabique rectovaginal así como lesiones intestinales y en general del compartimento posterior (6).

Siguiendo las recomendaciones del grupo de expertos de la ESHRE (5) en aquellos casos de sintomatología atípica asociada, las pacientes presentaban resultados de pruebas más específicas como: *Enema de Bario de doble contraste* (especialmente si se sospechaba endometriosis en íleon terminal), *Urografía Intravenosa* si existía clínica de afectación ureteral o *Ecoendoscopia Transrectal* ante la sospecha de afectación de la capa mucosa del recto entre otras.

2.2. CLASIFICACIÓN DE LA ENDOMETRIOSIS

Como se ha mencionado, la clasificación según severidad se realizó basándose en la clasificación establecida por la ASRM revisada y posteriormente agrupando los estadios I y II como “Leve” y los estadios III-IV como “Severa”. Para ello se recurrió al análisis

pormenorizado de los evolutivos clínicos de las historias médicas de ginecología, cirugía, radiología, anestesiología y unidad del dolor según procediera.

2.3. CICLO DE FECUNDACIÓN IN VITRO

2.3.1. Cita desde Lista de Espera y Reevaluación

Según lo explicado en el apartado 3, al inicio de este capítulo, y de acuerdo a los criterios establecidos por el comité de esterilidad, las pacientes fueron citadas telefónicamente en la consulta de Fecundación in vitro de la Unidad de Reproducción Humana (Consulta 1, segunda planta, Edificio de Consultas Externas de Maternidad), por riguroso orden de Lista de Espera y en horario de mañana de lunes a viernes. En la citada consulta para inicio del tratamiento, se completó la anamnesis y solicitaron para su actualización las pruebas oportunas. También se explicó a los pacientes el proceso de FIV/ICSI a realizar, los tiempos estimados para el mismo y medicación a emplear, y se entregó para su lectura y firma el consentimiento informado sobre el tratamiento (ver **Anexo 2.**).

Tras la revisión de los resultados de las pruebas solicitadas, en una segunda visita presencial (generalmente un 1mes después de la primera), se organizó el inicio del tratamiento y se recogió el consentimiento informado debidamente cumplimentado revisándolo para su archivo.

2.3.2. Premedicación/Medicación Adyuvante

Con objetivo de poder organizar la actividad de la Unidad a la vez que adecuarse a un funcionamiento semanal de la misma de lunes a viernes, la programación de los ciclos se llevó a cabo fundamentalmente con anticonceptivos hormonales orales. Según la fase menstrual en que se encontrara la paciente en la segunda visita presencial se indicó una de las siguientes pautas:

- ACHO: comenzando la toma de 1cp/día desde 2º-3º día del ciclo menstrual y hasta venir a consulta (se citó a la paciente para ecografía basal unos 10-12 días después de su fecha prevista de regla).

- Análogo agonista de la GnRH (Decapeptyl® 0,1 diario) desde el día 21º-22º del ciclo si se pretendía un régimen de protocolo largo para iniciar la EO el ciclo siguiente.

En cuanto a la medicación adyuvante los casos diagnosticados de baja reserva ovárica especialmente si presentaban tratamientos previos sin éxito (4 ciclos de los 105 incluidos en el estudio), se indicó tratamiento con parches transdérmicos de testosterona (Testopatch® 2,4mg/12horas), asociado al empleo de ACHO y durante los días de lavado del mismo previo a iniciar un protocolo antagonista.

2.3.3. Estimulación Ovárica

Para la estimulación ovárica se emplearon Gonadotropinas, Análogos de la GnRH y HCG recombinante bajo los regímenes que a continuación se indican.

i. Medicación

A) Gonadotropinas:

- FSH recombinante alfa (Gonal-F® Merck Serono)
- FSH recombinante beta (Puregon® MSD)
- HMG-HP (Menopur® Ferring)
- FSHr/LHr (Pergoveris® Merck Serono)

La dosis (entre 150 y 300 UI/día) y combinación de las gonadotropinas a emplear en cada ciclo fueron seleccionadas en función de la edad, IMC, marcadores de reserva ovárica así como antecedentes sobre estimulaciones ováricas previas de la paciente cuando las reportaba (45).

B) Análogos de la GnRH:

B.1. Agonistas

- Triptorelina (Decapeptyl® diario 0,1mg IpsenFarma)

B.2. Antagonistas

- Ganirelix (Orgalutrán® 0.25mg/0,5ml MSD)
- Cetrorelix (Cetrotide® 0,25mg Merck Serono)

C) Inductores de la Ovulación: hCG recombinante -> (Ovitrelle® 250mg Merck Serono)

ii. Protocolos de Estimulación: según el frenaje hipofisario empleado

A) Protocolo Corto - Antagonista

Tras la selección de gonadotropina/s y dosis indicada y previa realización de una ecografía basal para comprobar el reposo ovárico, la estimulación se comenzó desde 2º o 3º día del ciclo menstrual o al quinto de día de “lavado” tras suspender el anticonceptivo, coincidiendo el primer día de estimulación con el 5º y último parche de testosterona transdérmica cuando estos se emplearon. El frenaje hipofisario con dosis diarias de antagonista se añadió con calendario flexible respecto al día de estimulación al objetivarse ecográficamente al menos 1 folículo > o igual a 14mm. La inducción de la ovulación y programación de la extracción ovocitaria se dispuso al observar al menos 3 folículos iguales o mayores de 17mm con unos niveles plasmáticos de estradiol > o iguales a 600 pg/ml. En la totalidad de las pacientes incluidas en el estudio se administró una dosis única de HCGr (Ovitrelle®) 36 horas antes de la fecha y hora programadas para la punción folicular.

B) Protocolo Largo - Agonista

El frenaje hipofisario con dosis diarias de triptorelina 0,1mg se inició desde la fase lútea media del ciclo previo al de estimulación ovárica, disminuyendo la dosis de triptorelina a la mitad desde el primer día de la siguiente menstruación. Comprobado el reposo ovárico mediante ecografía y determinación sérica de estradiol por debajo de 50 pg/ml, se añadió la dosis y combinación elegida de gonadotropinas diariamente. Los criterios para inducción de la ovulación y programación de la punción ovárica en este régimen fueron los mismos explicados en el protocolo antagonista.

Pese a las desventajas expuestas en la literatura respecto a la aplicación del protocolo largo (95), dada la organización de la Unidad de Reproducción Asistida y los tiempos de espera, cuando resultaba útil desde el punto vista organizativo o la paciente presentaba sintomatología dolorosa exacerbada, se empleó con frecuencia el protocolo agonista,

apoyándonos en un posible efecto beneficioso reportado en revisiones publicadas hace años para grupos seleccionados de pacientes con endometriosis (96).

iii. Foliculometrías

El control ecográfico durante la estimulación ovárica se realizó mediante exploración con sonda transvaginal (PVQ-641V de 6MHz), ecógrafo modelo *Famio 8*, Thosiba® Medical Systems. La primera foliculometría se realizó tras 4-5 días de administración de gonadotropinas en los casos de protocolo antagonista y hasta 6 días tras el inicio en el protocolo largo. Las siguientes exploraciones fueron determinadas en función del ritmo de crecimiento folicular en cada caso, habitualmente, cada 72-96 horas, y acompañadas de las determinaciones hormonales pertinentes (estradiol sérico, progesterona en sangre).

iv. Inducción de la Ovulación

De los 105 ciclos estudiados en 101 que cumplieron criterios para punción folicular se empleó HCG recombinante en dosis única de 6500 UI, 36 horas antes de la fecha y hora determinadas para la recuperación ovocitaria. 2 de los 4 ciclos cancelados, recibieron igualmente dicha dosis de HCG recombinante con objeto de realizar a las 36 horas una inseminación artificial conyugal y en los 2 ciclos restantes no se administró HCG por no cumplir los criterios estimados para punción folicular ni para IAC.

2.3.4. Punción Folicular

La programación de las punciones foliculares se realizó lunes, martes, miércoles y viernes en horario de mañana. Los jueves no se realizaron punciones foliculares para adecuarse al funcionamiento de la Unidad de Reproducción Asistida sin actividad de quirófano ni consultas los fines de semana. Para la recuperación ovocitaria se organizó el ingreso de la paciente el día indicado a primera hora de la mañana (07:30h a.m.) a través del “Servicio de Admisión de Urgencias” en régimen de “Cirugía Ambulatoria” en el Hospital de Día de Maternidad (4ª planta, Edificio de Consultas Externas). La intervención se realizó en el

quirófano de Fecundación in vitro, anexo al Laboratorio de FIV, bajo sedación general con Propofol Fresenius® 10 mg/ml, Fentanest 0,05 mg/ml Kern Pharma® y Sevorane 250ml abbvie®, en combinación y dosis ajustada a IMC y necesidades de la paciente. Para el control ecográfico se utilizó un ecógrafo modelo *Famio 8*, Thosiba® Medical Systems con sonda tranvaginal PVQ-641V de 6MHz a la cual mediante una guía desechable (Needle Guide Civco® 610-842), se acopló aguja de punción Labotect® (17G x 30mm), conectada a bomba de aspiración (Labotect® aspirator modelo 4014). Los tubos empleados para el transporte del líquido folicular al Laboratorio de FIV fueron tubos de ensayo cónicos con tapón (Falcon® 14ml de 17x10mm) y se mantuvieron durante la punción en placa térmica estándar (material inventariable).

2.3.5. Laboratorio de Reproducción Asistida

Transportados los tubos con el líquido procedente del aspirado folicular, comenzó el proceso de FIV en el Laboratorio de Reproducción asistida detallado en el siguiente punto 3 de este mismo capítulo.

2.3.6. Transferencia Embrionaria

Constatada la fecundación embrionaria al día siguiente de la punción folicular, los embriólogos del Laboratorio de FIV citaron telefónicamente a las pacientes para la transferencia embrionaria en el día y hora indicados. Los pacientes acudieron al quirófano de FIV en régimen de “consulta”. Las transferencias se realizaron de lunes a viernes en horario de mañana. Los embriones transferidos se encontraban en día 2 ó 3 de desarrollo según hubiera sido la punción folicular. La transferencia de embriones en día 4 (sólo 1 ciclo en la población de estudio), se reservó para situaciones excepcionales cuando coincidieron festivos unidos al fin de semana en los que tampoco la actividad laboral se desarrolló normalmente. El cultivo secuencial y la transferencia de embriones en estadio de blastocisto no se incluyó en el estudio debido a que las condiciones y herramientas del Laboratorio de FIV no permitían entonces la realización del mismo de forma rutinaria. Seleccionados los embriones a transferir, bajo el criterio de los embriólogos del Laboratorio de FIV en consenso con el ginecólogo encargado de la transferencia embrionaria y con los pacientes, se procedió a la

transferencia embrionaria en el quirófano. Con la paciente consciente y colaboradora, la intervención se guió ecográficamente con sonda abdominal (PVQ-375^a de 3,75 MHz, ecógrafo modelo *Famio 8*, Thosiba® Medical Systems). Se utilizó para el depósito del embrión o embriones intraútero una cánula de transferencia embrionaria Labotect® GmbH, Embryo Transfer Catheter Set, 13365. Comprobada la cánula de transferencia mediante revisión microscópica por parte del embriólogo, se mantuvo a la paciente tumbada en la camilla de quirófano durante unos 5 a 10 minutos. En ese tiempo el equipo de enfermería se encargó de recordar la pauta indicada en la consulta a cerca del soporte de fase lútea así como de explicar a la paciente las recomendaciones habituales para los días posteriores a la transferencia. Al abandonar el quirófano se indicó a las pacientes que permanecieran otros 20 minutos de reposo en la sala de espera así como el día que debían acudir para la extracción de la BhCG en sangre y consulta de resultados.

2.3.7. Consulta de Resultados

Entre 14 y 20 días después de la transferencia embrionaria se recibió a las pacientes en consulta para informarles del resultado de la BhCG realizada así como de la existencia de embriones criopreservados y los siguientes pasos a dar en su tratamiento de RA. En los casos de BhCG positiva se cito a las pacientes 2 semanas después para la comprobación ecográfica de la gestación clínica.

Todos estos datos fueron debidamente registrados tanto en las historias físicas de la consulta como en las bases de datos de la Unidad de Reproducción por parte del equipo médico y enfermería.

3. MÉTODOS DE LABORATORIO.

3.1. ANÁLISIS CLÍNICOS. DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA.

Las determinaciones hormonales tanto basales como de control de ciclo, fueron medidas en un Analizador de Inmunoensayo Advia Centaur XP con electroquimioluminiscencia

Siemens® Healthineers, en la Unidad de Análisis Clínicos del Departamento de Bioquímica del Hospital Universitario La Paz.

3.2. LABORATORIO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y EMBRIOLOGÍA.

3.2.1. Aislamiento e identificación de los ovocitos

Mediante examen microscópico (Estereomicroscopio Nikon®) del líquido procedente de la aspiración folicular se identificaron los complejos cúmulo-ovocitarios y se depositaron en placas preparadas con medio de cultivo (G-Gamete™). Tras eliminar sangre y demás restos celulares se colocaron en el incubador (Incubadores Heraeus® 200 y Heraeus® 240i) para su estabilización durante aproximadamente 90 minutos.

3.2.2. Preparación del Semen. Técnica FIV/ICSI

La decisión de realizar FIV convencional y por tanto inseminación de los ovocitos en las placas o ICSI (inyección intracitoplasmática de los espermatozoides), fue tomada por los embriólogos en base a las características de los gametos y antecedentes clínicos de los pacientes en cada caso, salvo indicación expresa en la historia clínica a petición de los pacientes o por el equipo de ginecología.

i. Inseminación de los ovocitos (FIV convencional)

La muestra de eyaculado se preparó en base a la técnica de gradientes de densidad (93) y se comprobó en el microinyector que la motilidad espermática fuese suficiente para realizar la técnica. Aproximadamente 3 horas tras la punción folicular se procedió a la inseminación de los ovocitos mediante pipeta automática. La concentración considerada óptima por gota fueron 4500 espermatozoides/ μ l. Las placas inseminadas fueron devueltas al incubador hasta poder observar la fecundación pasadas de 19 a 22 horas.

ii. Microinyección espermática (ICSI)

Para realizar ICSI la muestra de semen se preparó mediante la técnica de “*swimp-up*” buscando seleccionar espermatozoides móviles. Aproximadamente 2 horas tras la punción los ovocitos se decumularon, eliminando las células adyacentes mediante el empleo de “pipetas de Pasteur” de distintos calibres. Se prepararon las “placas de ICSI” según el protocolo habitual del Laboratorio de RA (**Figura 3**) colocando hasta un máximo de 10 ovocitos maduros (MII) por placa para posteriormente proceder a la microinyección.

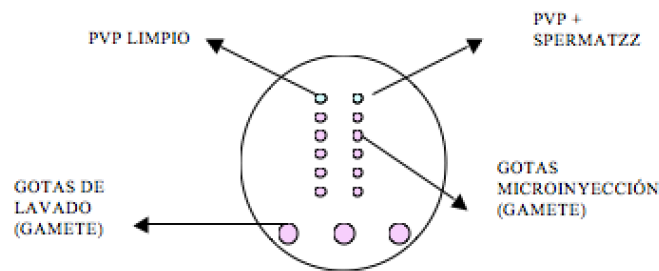


Figura 3. Protocolo preparación placas de microinyección (ICSI). Se colocan 2 gotas (5 μ l de PVP) en el centro de la placa previamente atemperada. Debajo colocamos tantas gotas de 5 μ l de medio de microinyección como ovocitos Metafase II tengamos, hasta un máximo de 10 gotas. Debajo de estas, colocamos 3 gotas de 10 μ l de medio de microinyección que nos servirá para el lavado de los ovocitos antes de pasarlos a sus respectivas microgotas y para saber cual es la orientación correcta de la placa. Se debe cubrir toda la placa con aceite, aproximadamente 3,5 - 4 ml y se coloca una pequeña cantidad de semen (0,5 y 2 μ l) en la gota superior de PVP. El volumen de semen se decidirá en relación a la concentración, dilución y limpieza de la muestra. Esperar entre 5-10 minutos antes de comenzar con la ICSI a fin de que los espermatozoides puedan salir al exterior de la gota.

Se colocaron los ovocitos en las microgotas de medio de microinyección de la placa de ICSI, uno en cada gota. Los ovocitos no han de permanecer nunca mas de 30 minutos fuera del incubador por lo que el número de ovocitos a microinyectar dependerá de la habilidad de la persona y de la concentración de espermatozoides de la que dispongamos. Posteriormente, se colocó la placa de ICSI sobre la placa térmica del microinyector (temperatura constante de 37°C), que ha de estar ajustado y listo para su uso antes de colocar los ovocitos en la placa de microinyección. Para la microinyección (Microscopio Invertido Nikon® Eclipse 200 con microinyectores y micromanipuladores Nikon® Narishigue), se fue seleccionando en cada caso el espermatozoide móvil con la mejor morfología posible. Después de inmovilizarlo, se le rompió la membrana celular a nivel de del primer tercio del flagelo con ayuda de la pipeta de ICSI y se aspiró. Previa localización, orientación y sujeción del ovocito se introdujo la

pipeta en el citoplasma y tras comprobar la localización viendo que la membrana plasmática estaba rota se soltó cuidadosamente el espermatozoide en el citoplasma.

De los 101 ciclos que llegaron a punción folicular, en 3 de ellos no se obtuvieron ovocitos. De los 98 ciclos restantes, se realizó FIV convencional en 10 de ellos, técnica de fecundación Mixta (parte de los ovocitos destinados a FIV y otra parte a ICSI) en 6 ciclos y en los 85 ciclos restantes la técnica empleada fue la microinyección espermática.

3.2.3. Signos de Fecundación

Pasadas de 18 a 19 horas tras la inseminación o microinyección espermática se procedió a observar las placas al microscopio en busca de signos de fecundación. Se realizó mediante el microscopio invertido con óptica *Nomarski* o *Hoffman* (a 40x → cigotos) anotando en los registros correspondientes las anotaciones descriptivas sobre la fecundación. Sólo se consideraron válidos para proceder con la futura transferencia aquellos embriones correctamente fecundados (2 pronúcleos y 2 corpúsculos polares), (**Figura 4**).

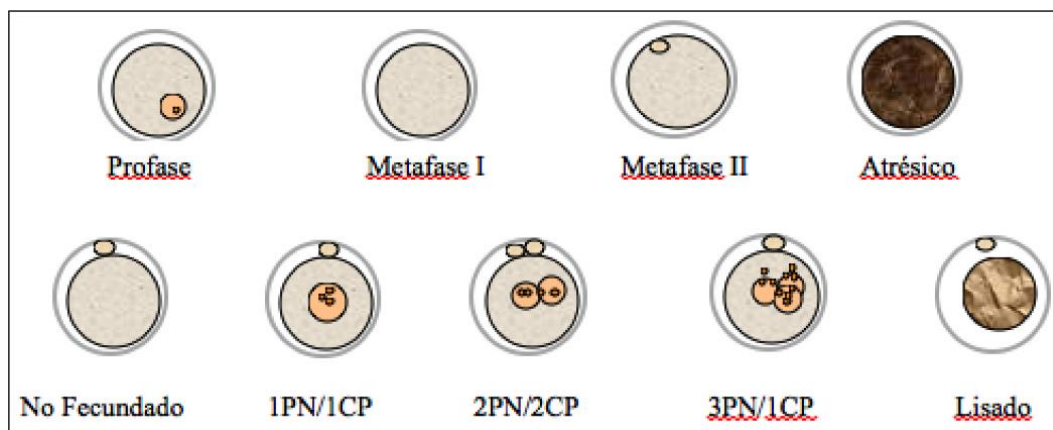


Figura 4. Observación de signos de fecundación. Sólo los ovocitos Metafase II (línea superior de la figura), fueron considerados para la microinyección espermática. En la línea inferior, tercer lugar, se representan de modo gráfico los embriones 2PN/2CP, fecundados correctamente y aptos para valorar la TE.

3.2.4. Seguimiento y Selección de Embriones para la Transferencia.

La evaluación de la división embrionaria se realizó 48 horas después de la inseminación o microinyección espermática. Con el microscopio invertido (20x), se comprobó en cada embrión el número de blastómeras, la presencia de fragmentos, nucleación de las blastómeras, su simetría y la estructura de la zona pelúcida. La clasificación de la calidad embrionaria y su selección para la transferencia (o criopreservación) se realizó siguiendo los estándares marcados por la *Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción* (ASEBIR) (97), cuya clasificación considera cuatro categorías, según las características anteriormente valoradas y como se indica en el diagrama (**Figura 5**). Se consideraron de buen pronóstico la simetría celular, la ausencia o bajo porcentaje de fragmentación y la ausencia de multinucleación.

Clasificados los embriones, 48 a 72 horas después de la punción folicular (embriones día 2 o día 3 respectivamente), el/los embriones de mejor calidad fueron transferidos según se indicó en el punto 2.3.6. El número de embriones a transferir en cada caso, se consensuó entre embriólogos y equipo médico de ginecología, siempre de acuerdo con los antecedentes y deseos de la pareja en tratamiento, en pro de un correcto binomio beneficio-riesgo como marca la Ley de RA vigente (47).

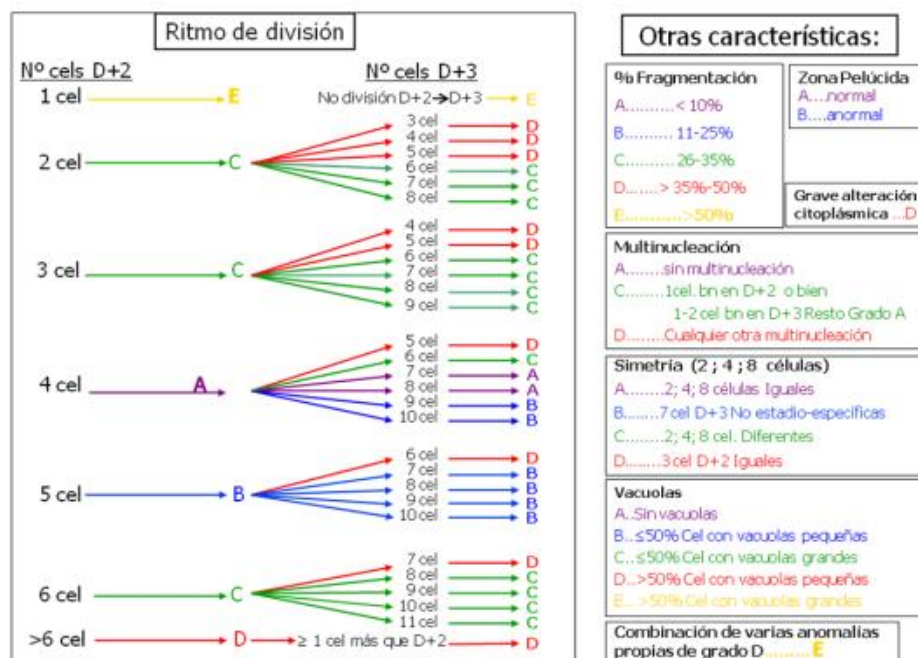


Figura 5. Criterios de Clasificación Embrionaria ASEBIR. De mejor a peor, se asignan las letras A, B, C o D, en función del número de células en D2 o D3, el ritmo de división, la fragmentación, multinucleación,

simetría, presencia de vacuolas, aspecto de la zona pelúcida y citoplasma. En caso de duda se asignó siempre la letra más baja y en caso de existir varias anomalías propias del grado D, se consideró la categoría E.

4. ANÁLISIS DE DATOS. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

El estudio realizado es un análisis poblacional y no muestral, en el que se incluyeron todas las historias clínicas que cumplieran las condiciones anteriormente detalladas.

La descripción de los datos cuantitativos se realizó a través de media \pm desviación típica o media \pm intervalo de confianza (IC) al 95%. Los datos cualitativos se expresaron a partir de frecuencias absolutas y/o porcentajes. El análisis de las variables numéricas continuas se realizó mediante análisis de varianza (ANOVA) cuyo nivel comparativo de significación estadística se situó en $p < 0,05$. Para las variables categóricas se empleó la prueba de *Chi Cuadrado de Pearson* y la *Prueba Exacta de Fisher* (cuando la anterior no pudiera ser usada). Realizamos un análisis de regresión logística multivariante para ajustar las variables clínicas en función de edad, grado de endometriosis, antecedentes de cirugía y cirugía ovárica, considerando igualmente significativa una $p < 0,05$. Finalmente, aplicamos un análisis **ROC** (*“Receiver Operating Characteristic”*) para evaluar el valor predictivo de diferentes variables incluidas en el modelo (grado de endometriosis, antecedentes quirúrgicos y cirugía ovárica previa) respecto a la tasa de gestación. El análisis de la curva ROC aporta valores para el área debajo de la curva (AUC, *area under the curve*) entre 0.5 y 1.0, que pueden ser interpretados como medida de la capacidad de clasificación global que tiene el modelo.

Para el análisis estadístico se empleó el (*Statistical Package for the Social Sciences*) **SPSS**.
20. IBM Corporation NY, USA.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

1. RESULTADOS EN BASE AL GRADO DE ENDOMETRIOSIS

1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO. CARACTERÍSTICAS BASALES Y CLÍNICAS.

Tras el análisis de los 105 ciclos incluidos en el estudio y su clasificación en base a la ASRM, se diferenciaron 38 casos de endometriosis leve y 67 de endometriosis severa. En la tabla resumen (**Tabla 8**) se muestran las características basales de la población estudiada respecto a edad, marcadores de reserva ovárica y diagnóstico de esterilidad. Considerando como nivel de significación estadística $p < 0,05$, no se encontraron diferencias relevantes entre el grupo de afectación leve y severa respecto a edad, FSH, AMH o factor diagnóstico de esterilidad. En cuanto a los niveles de estradiol sérico basal, las diferencias sí fueron significativas ($p=0,00$), aunque dados los valores comparables de FSH y AMH no se consideró que estas tuvieran repercusión clínica para el análisis. El diagnóstico para indicación de FIV/ICSI fue exclusivamente de endometriosis en un 18,4% de los casos de afectación leve y en un 25,4% de los casos de severa siendo por tanto en ambos grupos predominante una Esterilidad de Origen Mixto.

Características	Endometriosis Leve (I/II ASRM)	Endometriosis Severa (III/IV ASRM)	Total
Nºciclos	38	67	105
Edad (años)	$35,6 \pm 3,2$	$35,1 \pm 2,5$	$35,3 \pm 2,8$
FSH basal (mUI/ml)	$12,9 \pm 7,1$	$8,9 \pm 4,2$	$10,3 \pm 5,6$
AMH (ng/ml)	$5 \pm 3,8$	$2 \pm 1,2$	$2,8 \pm 2,5$
E2 basal (pg/ml)	$83,7 \pm 36,1$	$55,6 \pm 29,6$	$65,5 \pm 34,6$
Dxco.Endometriosis	18,4%	25,4%	23%
EOMixto	81,6%	74,6%	77%

Tabla 8. Características basales y clínicas. Los resultados se expresan como números absolutos, media \pm DT o porcentajes para las frecuencias. **DT**= desviación típica. **Dxco**= diagnóstico. **EOMixto**= factor de esterilidad mixto.

1.2. ANÁLISIS DE FRECUENCIAS.

i. Antecedente de cirugía.

Del análisis poblacional en los casos de endometriosis leve, se pudo extraer que un 23,7% (9 casos) de los ciclos presentaban el antecedente de cirugía previa en relación a la endometriosis y de esos 9 casos, 7 (18,4% de las E. Leves) habían sufrido una intervención sobre el ovario (quistectomía unilateral de pequeño endometrioma). De los 67 casos de afectación severa, 64 (95,5%), presentaban historia de cirugía previa por endometriosis y de ellos 57 (85% de las E. Severas), habían sido intervenidos sobre el ovario (quistectomía uni o bilateral). Se muestran los datos en el **Gráfico 7**.

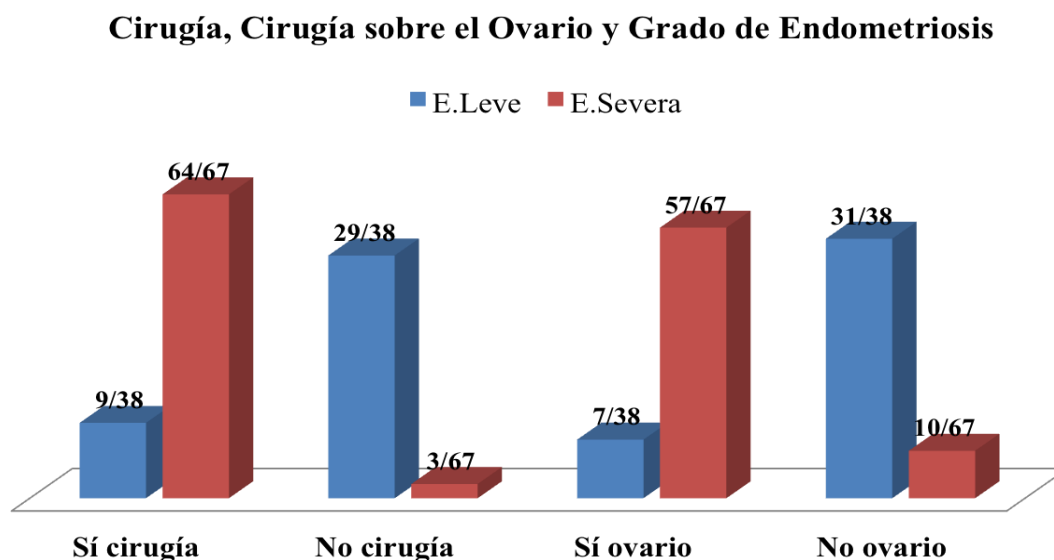


Gráfico 7. Cirugía, Cirugía sobre el Ovario y Grado de Endometriosis. En el grupo de endometriosis severa se objetiva una mayor presencia del antecedente de cirugía previa y en gran porcentaje, de quistectomía ovárica. En cambio, los parámetros basales de reserva ovárica analizados en el punto 1.1, no muestran afectación basal de la reserva ovárica en este grupo respecto al de E. Leve.

ii. Protocolo de Estimulación Ovárica

Analizando el empleo de los diferentes protocolos de estimulación ovárica (**Gráfico 8**), se utilizó el protocolo largo con agonistas de la GnRH en 17 de los 38 ciclos de endometriosis leve y 41 de los 67 ciclos de severa, el régimen con antagonistas se empleó en 21 y 26 ciclos

respectivamente. Siendo la distribución relativamente uniforme, el protocolo agonista fue más utilizado en los casos de afectación severa.

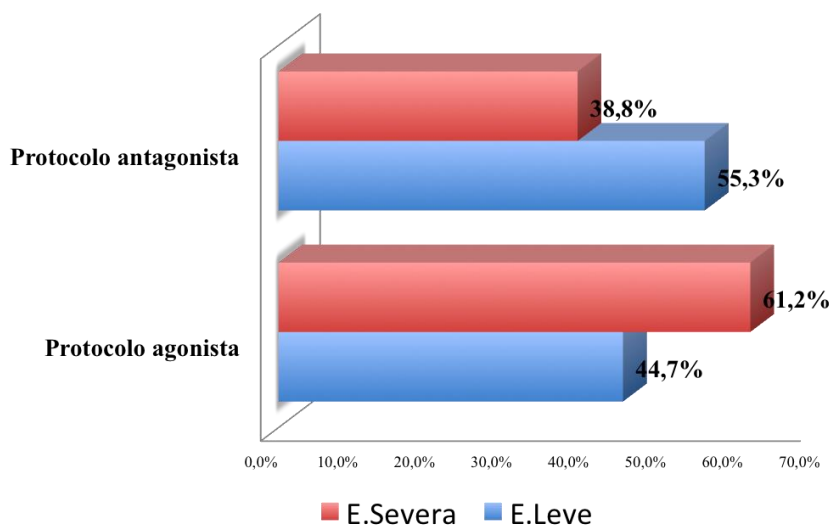


Gráfico 8. Protocolo de estimulación ovárica según grado de endometriosis

iii. Tipo y dosis de Gonadotropinas

Las gonadotropinas empleadas se agruparon para el análisis en 4 categorías. En el grupo de E. Leve se utilizó FSH recombinante (agrupando FSH alfa y beta) en 12 de los 38 ciclos, HMG-HP en monoterapia en 15, “Combo” o combinación de FSH recombinante + HMG-HP en 7 de los 38 ciclos y “Combo recombinante” (Pergoveris®) FSHr + LHr en 4. Para el grupo de E. Severa las proporciones utilizadas fueron 16/67, 29/67, 17/67 y 5/67, respectivamente. En cuanto a la dosis, se diferenciaron para las gonadotropinas administradas durante la EO 4 rangos: menos de 1500UI, de 1500 a 2499, de 2500 a 3499 y de 3500 a 5000UI. La distribución de frecuencias se muestra en los **Gráficos 9 y 10**. No se observaron diferencias relevantes entre los grupo de afectación leve y severa respecto al tipo ni a la dosis de gonadotropinas empleadas para la EO.

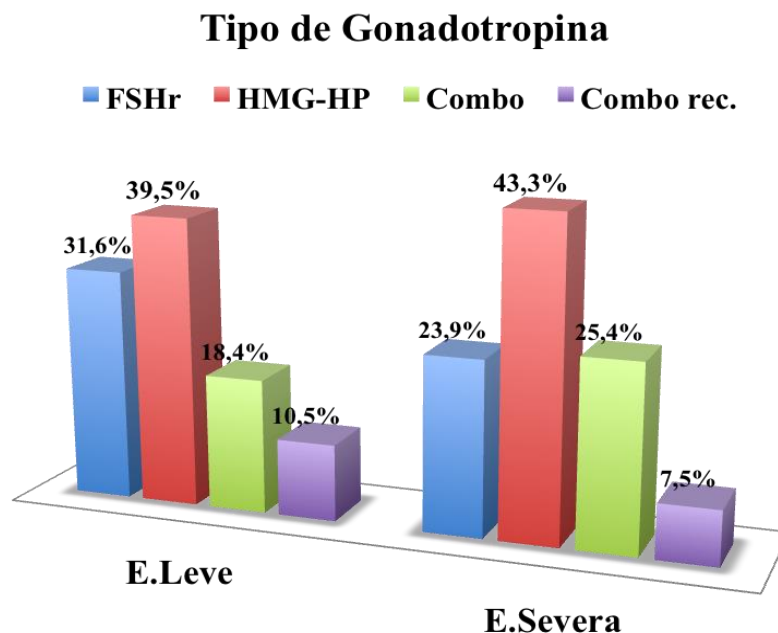


Gráfico 9. Tipo de gonadotropina para EO según grado de endometriosis. FSHr= FSH recombinante. HMG-HP= menopina ultrapurificada. Combo= FSH + HMG-HP. Combo rec.= FSH + LH ambas recombinantes

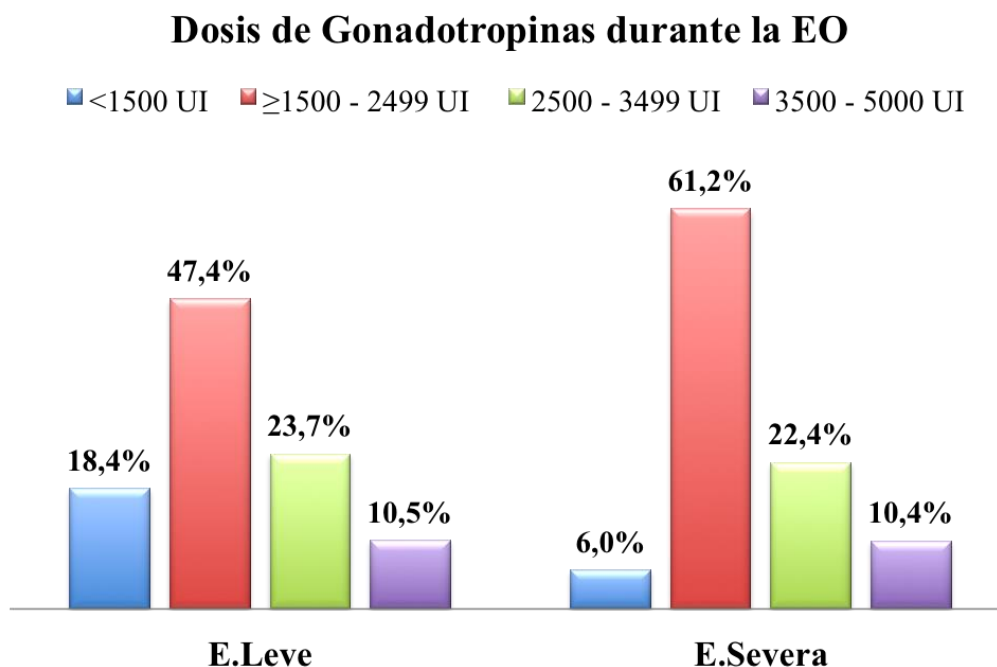


Gráfico 10. Dosis de gonadotropinas durante la EO según grado de endometriosis. Distribución uniforme en ambos grupos, la dosis más empleada fue de 1500 a 2499 UI.

iv. FIV/ICSI y Transferencia Embrionaria

De los 38 ciclos de endometriosis leve iniciados, en 36 de ellos se obtuvieron ovocitos maduros para la fecundación utilizándose la microinyección espermática en la mayoría de ellos (30 casos). Prácticamente el mismo porcentaje se observa en el grupo de afectación severa, de los 67 ciclos iniciados en 62 se consiguieron ovocitos maduros y en 52 la fecundación se realizó mediante ICSI (**Gráfico 11**).

De acuerdo al funcionamiento básico de la unidad de Reproducción Asistida que se explicó en el capítulo 3, las transferencias se realizaron indistintamente en 2º-3º día de desarrollo embrionario. Sólo en casos puntuales, determinados por el calendario laboral, se realizaron transferencias en día 4º. Como se puede observar en el **Gráfico 12**, la distribución respecto al grado de severidad es claramente uniforme.

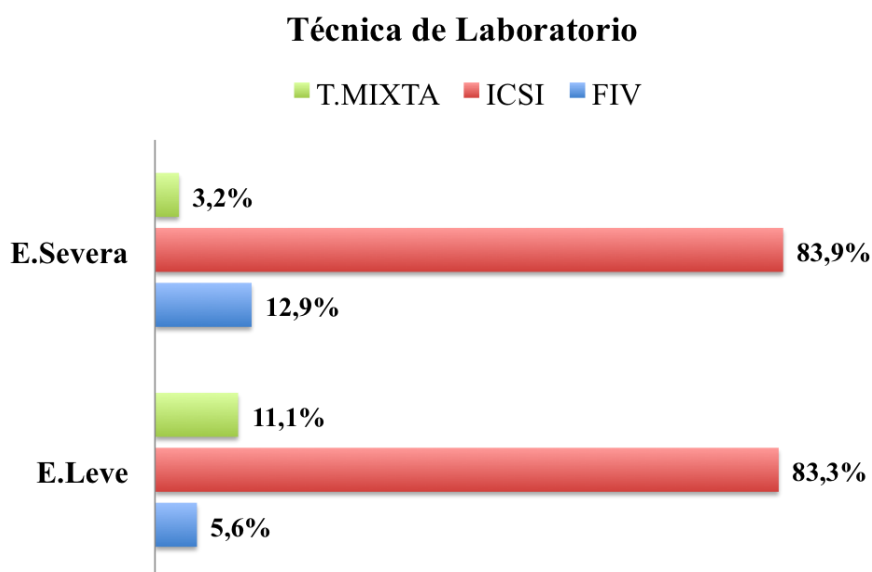


Gráfico 11. Técnica de Laboratorio empleada para la fecundación. T.MIXTA= técnica mixta (FIV+ICSI). ICSI= microinyección intracitoplasmática de espermatozoides. FIV= inseminación convencional de espermatozoides. La microinyección espermática fue el método más utilizado para la fecundación en ambos grupos de endometriosis

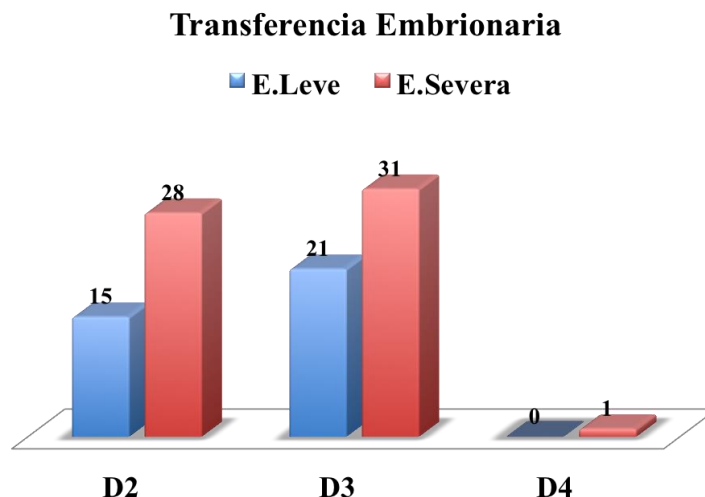


Gráfico 12. Día de la Transferencia Embrionaria. Las transferencias procedentes de punciones foliculares realizadas lunes, martes o viernes se hicieron en D3, las punciones foliculares de los miércoles se transfirieron los viernes, en D2.

1.3. RESULTADOS DEL CICLO DE FIV/ICSI EN FUNCIÓN DEL GRADO DE ENDOMETRIOSIS.

En la **Tabla 9** se resumen los resultados de los ciclos de fecundación in vitro en base al grado de endometriosis. Apoyándonos en los resultados comparables que se han publicado para la endometriosis inicial/leve respecto a grupos sin endometriosis o EOD (98), analizamos los resultados obtenidos en nuestra población con endometriosis severa comparándolos con el grupo de endometriosis leve. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la duración de la EO, la dosis media de gonadotropinas empleadas, el número de ovocitos recuperados en la punción folicular, número de ovocitos maduros, fecundados o el número total de embriones. Tampoco se alcanza la significación estadística al comparar la tasa de implantación, tasa de gestación por transferencia, tasa de aborto o RNV. Tan solo el número de embriones criopreservados resultó superior en el grupo de endometriosis leve si bien las diferencias, aunque estadísticamente relevantes, son clínicamente inapreciables. El número de ciclos iniciados que no llegan a punción folicular (cancelaciones) se desestima para el análisis por irrelevante en ambos grupos y de los 101 casos en los que se realiza la aspiración ovocitaria, en 95 se

alcanza la transferencia posterior de embriones (88% en E. Severa vs 94% en E. Leve, $p=0,2$) siendo la diferencia entre los grupos de estudio no significativa.

Resultados FIV/ICSI	Endometriosis Leve (I/II ASRM)	Endometriosis Severa (III/IV ASRM)	Significación estadística ($p<0,05$)
Nº ciclos iniciados	38	67	-
Duración EO (días)	$10,5 \pm 0,5$	$10,3 \pm 0,4$	($p=0,4$)
Dm.gonadotropinas (UI)	2404 ± 375	2390 ± 190	($p=0,9$)
Cancelaciones (nº)	1	3	-
Nº total ovocitos	$8,2 \pm 1,5$	$8,1 \pm 1,3$	($p=0,9$)
Nº ovocitos MII	$8 \pm 2,2$	$7 \pm 1,2$	($p=0,4$)
Nº ovocitos fecundados	$5,8 \pm 1,2$	$5,2 \pm 1$	($p=0,4$)
Nº total embriones	$5,4 \pm 1,2$	$4,4 \pm 0,7$	($p=0,1$)
Nº embriones CP	$2,4 \pm 1,1$	$1,3 \pm 0,5$	($p=0,04$)
Tasa de Implantación	27%	23%	($p=0,3$)
Tasa de Gestación/TE	44,4%	40,4%	($p=0,4$)
Tasa de Aborto	5,6%	1,8%	($p=0,3$)
Tasa de RNV/TE	37%	36,2%	($p=0,6$)

Tabla 9. Resultados del ciclo de FIV/ICSI en base al grado de endometriosis. Los resultados se representan como media \pm IC 95% o en su defecto número absoluto o frecuencia. **EO**= estimulación ovárica, **Dm**= dosis media, **UI**= unidades internacionales, **MI**= metafase II (ovocitos maduros), **CP**= criopreservados, **TE**=transferencia embrionaria, **RNV**= recién nacido vivo calculado por transferencia embrionaria.

2. RESULTADOS EN BASE A LA CIRUGÍA PREVIA AL CICLO DE FIV-TE

2.1. ANTECEDENTE DE CIRUGÍA POR ENDOMETRIOSIS

Puesto que la influencia de cirugía previa sobre los resultados de las TRA ha sido un tema frecuentemente controvertido en la literatura, analizamos los resultados del ciclo de FIV/ICSI en base al antecedente de cirugía por endometriosis. Las características basales demostraron grupos comparables entre si (expresadas como media \pm IC95%): edad (años) grupo cirugía $35,3 \pm 0,7$ vs no cirugía $35,2 \pm 1$ ($p=0,9$), FSH basal (mUI/ml) $7,6 \pm 0,6$ vs $8,7 \pm 2,1$ ($p=0,2$) y

AMH (ng/ml) $2,2 \pm 0,4$ vs $2,5 \pm 1$ ($p=0,5$). En la **Tabla 10** se muestra la comparativa para los resultados del ciclo de FIV/ICSI entre los 73 casos con historia de cirugía previa frente a los 32 no intervenidos quirúrgicamente. Las diferencias no son significativas en cuanto a la duración de la EO ni dosis de gonadotropinas empleadas durante la misma. Los parámetros de medida de respuesta ovárica como número de ovocitos recuperados, ovocitos maduros y número de fecundados resultaron igualmente comparables entre ambos grupos. En cuanto a las tasas reflejadas: implantación, gestación por transferencia, aborto y RNV, las diferencias tampoco alcanzan la significación estadística siendo por tanto comparables entre ambos grupos. Tan sólo el número total de embriones obtenidos y el número de embriones criopreservados resultan significativamente favorables al grupo de ciclos sin antecedente de cirugía previa aunque su repercusión a nivel clínico no parece determinante sobre los resultados.

Resultados FIV/ICSI	Cirugía previa SÍ	Cirugía previa NO	Significación estadística ($p<0,05$)
Nº ciclos iniciados	73	32	-
Duración EO (días)	$10,4 \pm 0,4$	$10,4 \pm 0,5$	($p=0,9$)
Dm.gonadotropinas (UI)	2419 ± 182	2341 ± 441	($p=0,6$)
Nº total ovocitos	$7,7 \pm 1,1$	$9 \pm 2,4$	($p=0,2$)
Nº ovocitos MII	$7,2 \pm 1,3$	$7,9 \pm 2,2$	($p=0,5$)
Nº ovocitos fecundados	$4,9 \pm 0,7$	$6,4 \pm 1,7$	($p=0,06$)
Nº total embriones	$4,3 \pm 0,6$	$5,7 \pm 1,4$	($p=0,04$)
Nº embriones transferidos	$1,8 \pm 0,14$	$2 \pm 0,14$	($p=0,1$)
Nº embriones CP	$1,4 \pm 0,5$	$2,6 \pm 1,3$	($p=0,03$)
Tasa de Implantación	20%	30,6%	($p=0,1$)
Tasa de Gestación/TE	38%	50%	($p=0,1$)
Tasa de Aborto	1,6%	6,7%	($p=0,2$)
Tasa de RNV/TE	36,4%	37,5%	($p=0,4$)

Tabla 10. Resultados FIV/ICSI en base al antecedente de cirugía previa al ciclo. Los resultados se presentan como media \pm IC 95%, números absolutos o porcentajes para expresión de las tasas. **EO**= estimulación ovárica, **Dm**= dosis media, **UI**= unidades internacionales, **MI**= metafase II (ovocitos maduros), **CP**= criopreservados, **TE**=transferencia embrionaria, **RNV**= recién nacido vivo, calculado por transferencia embrionaria.

2.2. CIRUGÍA PREVIA DOCUMENTADA SOBRE EL OVARIO

Probablemente el punto más controvertido al analizar los resultados reproductivos en pacientes con endometriosis sea la influencia ejercida por la cirugía del endometrioma ovárico sobre el éxito de la FIV-TE. 64 de los 105 ciclos evaluados presentaban historia de quistectomía ovárica frente a 41 casos que no habían experimentado cirugía. Las características basales, edad y marcadores de reserva ovárica, se mostraron comparables entre ambos grupos (expresado como media \pm IC95%): edad (años) grupo cirugía ovárica $35,2 \pm 0,7$ vs edad grupo no cirugía de ovario $35,4 \pm 1$ ($p=0,6$), FSH basal (mUI/mL) $7,9 \pm 0,7$ vs $8 \pm 1,7$ ($p=0,8$), AMH (ng/ml) $2,1 \pm 0,5$ vs $2,5 \pm 0,8$ ($p=0,4$).

Resultados FIV/ICSI	Cirugía ovárica SÍ	Cirugía ovárica NO	Significación estadística ($p<0.05$)
Nº ciclos iniciados	64	41	-
Duración EO (días)	$10,4 \pm 0,4$	$10,4 \pm 0,5$	($p=0,8$)
Dm.gonadotropinas (UI)	2421 ± 192	2355 ± 364	($p=0,7$)
Nº total ovocitos	$7,3 \pm 1,1$	$9,4 \pm 2$	($p=0,05$)
Nº ovocitos MII	$6,9 \pm 1,5$	$8,2 \pm 1,8$	($p=0,2$)
Nº ovocitos fecundados	$4,8 \pm 0,7$	$6,3 \pm 1,4$	($p=0,05$)
Nº total embriones	$4,3 \pm 0,7$	$5,4 \pm 1,2$	($p=0,1$)
Nº embriones transferidos	$1,9 \pm 0,14$	$1,9 \pm 0,15$	($p=0,5$)
Nº embriones CP	$1,4 \pm 0,5$	$2,2 \pm 1$	($p=0,1$)
Tasa de Implantación	18%	30,7%	($p=0,04$)
T de Gestación/TE	36,4%	50%	($p=0,1$)
Tasa de Aborto	1,8%	5,3%	($p=0,3$)
Tasa de RNV/TE	34%	40,9%	($p=0,1$)

Tabla 11. Resultados FIV/ICSI en base al antecedente de cirugía ovárica. Los resultados se presentan como media \pm IC 95%, números absolutos o porcentajes. **EO**= estimulación ovárica, **Dm**= dosis media, **UI**= unidades internacionales, **MI**= metafase II (ovocitos maduros), **CP**= criopreservados, **TE**= transferencia embrionaria, **RNV**= recién nacido vivo calculado por transferencia embrionaria.

Ninguno de los ítems analizados en relación a la EO, respuesta o resultados en el laboratorio de FIV, reflejaron diferencias que alcanzaran la significación estadística. La tasa de implantación sí resultó favorable al grupo poblacional sin antecedente de cirugía ovárica

(30,7% frente a 18%, $p=0,04$) si bien, dichas diferencias no se reflejaron posteriormente en la tasa de gestación, aborto ni RNV (**Tabla 11**).

3. RESULTADOS EN BASE A LA EDAD

A pesar de los cuatro grupos de edad diferenciados en el capítulo 4 para describir la población de estudio, se realizó un subanálisis de los resultados de los 105 ciclos de pacientes con endometriosis en base a la edad, considerando como punto de corte los 38 años. Se identificaron 77 ciclos realizados en pacientes menores de 38 y 28 ciclos en pacientes con la citada edad o superior. No se encontraron diferencias significativas al comparar los grupos en cuanto a marcadores de reserva ovárica (expresados como media \pm IC 95%): FSH basal (mUI/ml) 8 ± 1 en <38 años vs $7,8 \pm 0,9$ en ≥ 38 ($p=0,8$), AMH (ng/ml) $2,4 \pm 0,5$ vs $1,9 \pm 0,7$ ($p=0,2$) y Estradiol basal (pg/ml) $64,2 \pm 8,2$ vs $68,9 \pm 12,8$ ($p=0,5$). Respecto a los resultados del ciclo del FIV/ICSI (**Tabla 12**), la duración de la EO, la dosis media de gonadotropinas o los parámetros de respuesta ovárica y desarrollo en el laboratorio de RA resultaron comparables, con un nivel de significación estadística (p) mayor de 0,05. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a tasa de implantación o tasa de aborto al comparar los grupos establecidos con el punto de corte 38 años pero en cambio, las diferencias sí resultaron significativas al analizar la tasa de gestación y la tasa de recién nacido vivo.

Resultados FIV/ICSI	<38 años	≥38 años	Significación estadística (p<0.05)
Nº ciclos iniciados	77	28	-
Duración EO (días)	10,3 ± 0,3	10,6 ± 0,6	(p=0,4)
Dm.gonadotropinas (UI)	2357 ± 225	2500 ± 290	(p=0,4)
Nº total ovocitos	8,4 ± 1,2	7,2 ± 1,9	(p=0,3)
Nº ovocitos MII	7,9 ± 1,4	5,9 ± 1,7	(p=0,1)
Nº ovocitos fecundados	5,6 ± 0,9	4,7 ± 1,6	(p=0,2)
Nº total embriones	5 ± 0,7	4,1 ± 1,5	(p=0,2)
Nº embriones transferidos	1,9 ± 0,1	2 ± 0,2	(p=0,2)
Nº embriones CP	1,8 ± 0,5	1,4 ± 1,2	(p=0,4)
Tasa de Implantación	26,3%	14,5%	(p=0,1)
Tasa de Gestación/TE	48,6%	21,7%	(p=0,02)
Tasa de Aborto	2,9%	4,3%	(p=0,5)
Tasa de RNV/TE	45,3%	14,5%	(p=0,04)

Tabla 12. Resultados FIV/ICSI en base a la Edad (punto de corte 38 años). Los resultados se presentan como media ± IC 95%, números absolutos o porcentajes. **EO**= estimulación ovárica, **Dm**= dosis media, **UI**= unidades internacionales, **MI**= metafase II (ovocitos maduros), **CP**= criopreservados, **TE**= transferencia embrionaria, **RNV**= recién nacido vivo, calculado por transferencia embrionaria.

4. RESULTADOS REPRODUCTIVOS DE LAS PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS RESPECTO A LOS RESULTADOS GLOBALES DE LA UNIDAD DE REPRODUCCIÓN HUMANA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Con objeto de evaluar los resultados en el grupo con endometriosis respecto a otras indicaciones para FIV/ICSI en el mismo ámbito de tratamiento, analizamos los 105 ciclos estudiados comparándolos frente a los resultados globales de la Unidad de Reproducción Asistida del HULP en el mismo período de tiempo (2013-2014). En el **Gráfico 13** se expresa como porcentaje la tasa de cancelación, transferencia embrionaria, tasa de gestación por punción folicular y tasa de gestación por transferencia embrionaria para el grupo de endometriosis, referente al análisis general de datos del 2013 y lo mismo para el año 2014. Las cifras se muestran claramente comparables en las tres categorías representadas si bien, en el grupo de endometriosis existe menor tasa de cancelación y superioridad en el porcentaje de

ciclos que alcanzan la transferencia embrionaria. Las tasas de gestación, tanto por PF como por TE, también resultan mayores en el grupo de estudio.

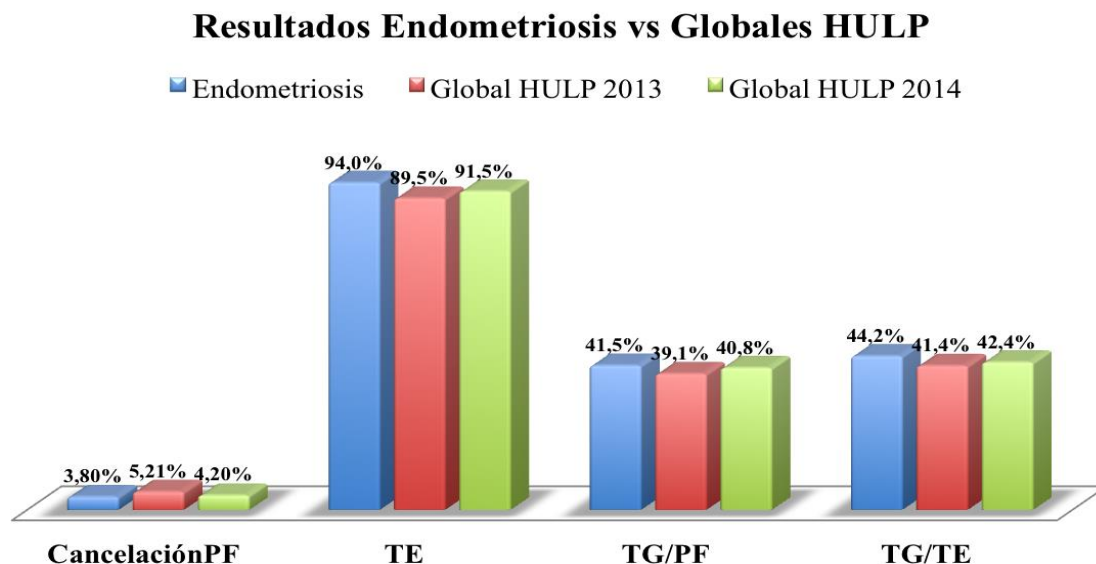


Gráfico 13. Resultados Endometriosis vs Globales HULP 2013-2014. Se expresan las frecuencias en porcentajes. **Cancelación PF**= ciclos iniciados q no llegan a punción folicular. **TE**= punciones foliculares que alcanzan la transferencia embrionaria. **TG/PF**= tasa de gestación por punción folicular. **TG/TE**= tasa de gestación por transferencia embrionaria. **Endometriosis**= 105 ciclos en pacientes con endometriosis (grupo de estudio). **Global HULP 2013**= tasas globales respecto al total de indicaciones de FIV/ICSI de los ciclos realizados en la Unidad de Reproducción Humana del HULP en 2013. **Global HULP 2014**= tasas globales respecto al total de indicaciones de FIV/ICSI de los ciclos realizados en la Unidad de Reproducción Humana del HULP en 2014.

5. ANÁLISIS COMPARATIVO RESPECTO A GRUPOS Y RESULTADOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FERTILIDAD (SEF).

Atendiendo a las divisiones por grupo de edad que la Sociedad Española de Fertilidad emplea para publicar sus resultados anuales, comparamos la tasa de gestación por transferencia embrionaria, tasa de aborto y tasa de recién nacido vivo por transferencia, entre el grupo de endometriosis estudiado y los datos reportados por el último Registro Nacional de Actividad 2014 - Registro SEF, publicado en 2016 (43). El citado registro constituye la

fuentes informativas oficiales del Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad sobre las TRA realizadas a nivel nacional. En este último informe se recogen y analizan los resultados de FIV/ICSI correspondientes a 225 centros de RA (91,8% de los existentes) con un total de 51.591 ciclos iniciados y 34.342 transferencias realizadas. Para presentar los datos, la SEF diferencia entre mujeres por debajo de los 35 años, mujeres comprendidas entre los 35 - 39 y aquellas con edad igual o superior a los 40 años. No se especifican divisiones en base al diagnóstico que motiva el tratamiento, incluyendo por tanto pacientes con endometriosis así como EOM y el global de las indicaciones de fecundación in vitro. El análisis comparativo de resultados en el grupo de pacientes <35 años (**Gráfico 14**), muestra como las TG y TRNV por transferencia resultan incluso superiores en el grupo de pacientes con endometriosis respecto a los datos globales publicados por la SEF en dicho rango de edad, paralelamente la tasa de aborto resulta inferior. En la franja de edad de 35 a 39 años (**Gráfico 15**), la comparación resulta nuevamente favorable al grupo de estudio, con mayores tasas de gestación y RNV y menor tasa de aborto. La disparidad en el tamaño muestral de los sectores comparados no permite plantear la significación estadística pero de los gráficos puede extraerse que el grupo de endometriosis analizado no presenta peor pronóstico reproductivo asociado a la enfermedad. No se muestra la comparación en el grupo ≥ 40 años porque en los 105 casos de endometriosis estudiados los criterios generales de selección no permitían la inclusión para tratamiento de pacientes >40 años. Sólo hubo 5 casos de endometriosis con 40 años cumplidos en el momento del ciclo y en ninguno de ellos se consiguió el embarazo.

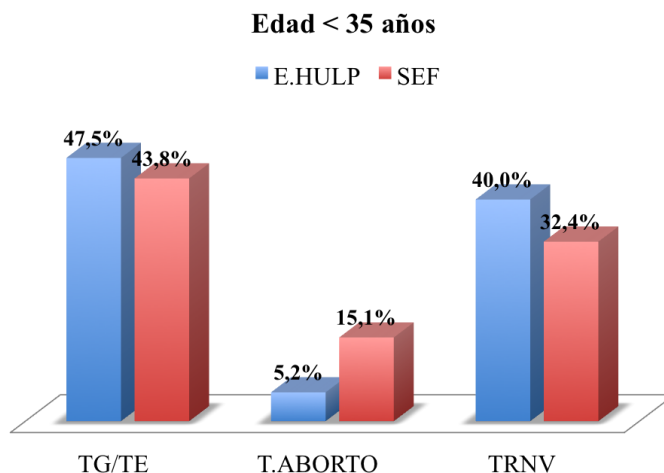


Gráfico 14. Comparación frente a datos SEF, grupo de edad <35 años. E.HULP= grupo endometriosis Hospital Universitario La Paz (grupo de estudio). SEF= Resultados del Informe Registro SEF 2014. TG/TE= tasa de gestación por transferencia embrionaria. TRNV= tasa de recién nacido vivo, calculada por transferencia embrionaria. Dado que en el registro SEF no se refleja el número absoluto de recién nacido vivo, se utilizó como equivalente el número de partos.

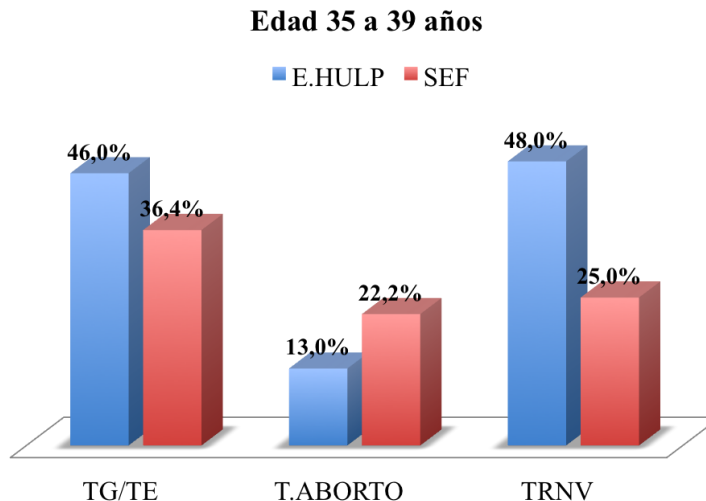


Gráfico 15. Comparación frente a datos SEF, grupo de edad 35 a 39 años. E.HULP= grupo endometriosis Hospital Universitario La Paz. SEF= Resultados del Informe Registro SEF 2014. TG/TE= tasa de gestación por transferencia embrionaria. TRNV= tasa de recién nacido vivo, calculada por transferencia embrionaria. Dado que en el registro SEF no se refleja el número absoluto de recién nacido vivo, se utilizó como equivalente el número de partos.

6. ANÁLISIS COMPARATIVO RESPECTO A RESULTADOS INTERNACIONALES

La ASRM ha publicado recientemente sus resultados globales sobre las TRA practicadas en USA en el año 2013 (49). En dicho documento se recogen un total de más de 190.000 ciclos realizados en 467 clínicas de Estados Unidos. Calculamos los parámetros clínicos más representativos a partir de las cifras absolutas publicadas en función de rangos de edad que coinciden con los empleados en nuestro estudio para describir la población seleccionada (Capítulo 4). En el **Gráfico 16** se representan los resultados americanos junto con los de nuestro grupo de endometriosis del HULP. Es evidente que no podemos establecer una significación estadística comparando los resultados pero desde un punto de vista gráfico, se observan tasas de gestación y RNV llamativamente elevadas en el grupo de la ASRM para pacientes <35 años y en cambio, en el grupo de 35 a 37 años, las cifras de nuestra población de endometriosis superan ampliamente las reportadas por la ASRM en el mismo rango de edad. De modo que si para homogeneizar, considerásemos como punto de corte los 38 años, demostrado anteriormente significativo, podemos decir que las tasas de gestación y RNV en nuestra población de estudio resultan cuanto menos comparables a los del global de indicaciones presentados por la ASRM a pesar de que en estos últimos estén incluidos los ciclos de embriones congelados (no incluidos en nuestro estudio).

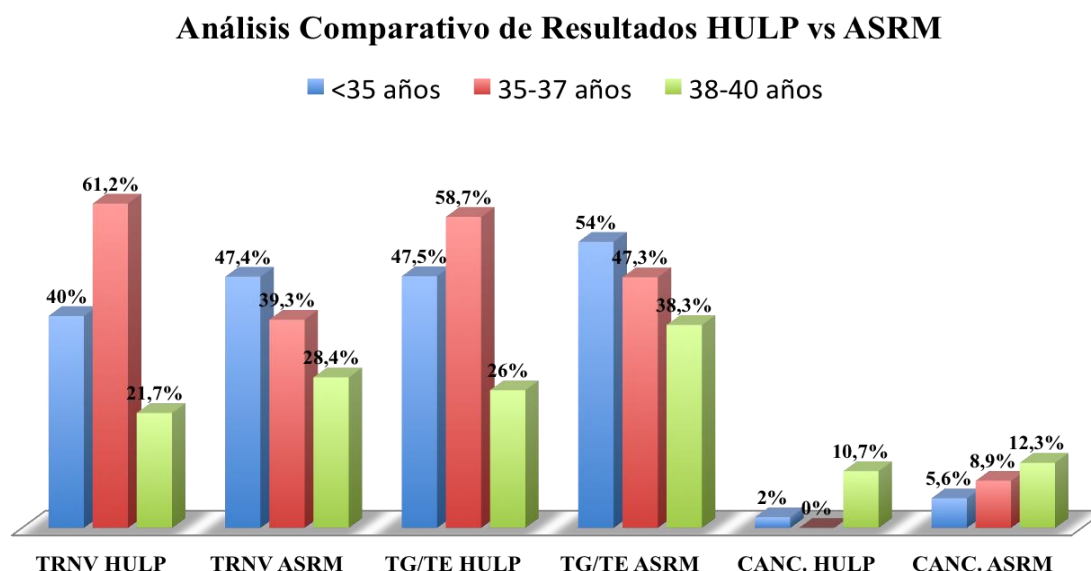


Gráfico 16. Análisis Comparativo de Resultados HULP vs ASRM. Se representan los resultados (en porcentaje) del grupo de endometriosis estudiado (**HULP**) frente a los datos publicados en el último informe (2013) de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (**ASRM**). **TRNV**= tasa de recién nacido vivo

calculada por transferencia embrionaria. **TG/TE**= tasa de gestación por transferencia embrionaria. **CANC.**= cancelaciones, ciclos iniciados que no alcanzan la punción folicular. En el grupo de endometriosis (**HULP**) la TRNV, en el grupo de 35 a 37 años, es superior a la TG por transferencia lo que se debe a la existencia de 2 partos gemelares.

7. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA Y CURVAS ROC

Para descartar la influencia de variables independientes en los resultados clínicos obtenidos, se realizó un análisis de regresión logística multivariante en base a la edad, grado de endometriosis, antecedente de cirugía y cirugía sobre el ovario. En la **Tabla 13** se refleja como el riesgo relativo (OR) no alcanzó la significación estadística en ningún caso y por tanto, no parece que los resultados clínicos mostrados en el estudio estén sesgados por ninguno de los citados factores independientes.

	OR (IC 95%)	p
Edad	0.913 (0.786-1.060)	0.231
Grado de Endometriosis	0.846 (0.364-1.966)	0.697
Cirugía	0.615 (0.256-1.481)	0.278
Cirugía ovárica	0.571 (0.247-1.324)	0.192

Tabla 13. Análisis de Regresión Logística Multivariante. OR= “Odds Ratio”. La significación estadística se considera para $p < 0,05$.

El análisis de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) es una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad aportando como resultado el área bajo la curva (AUC) entre 0,5 y 1. Se empleó para evaluar el valor predictivo de las siguientes variables dicotómicas respecto a la tasa de gestación:

Grado de Endometriosis

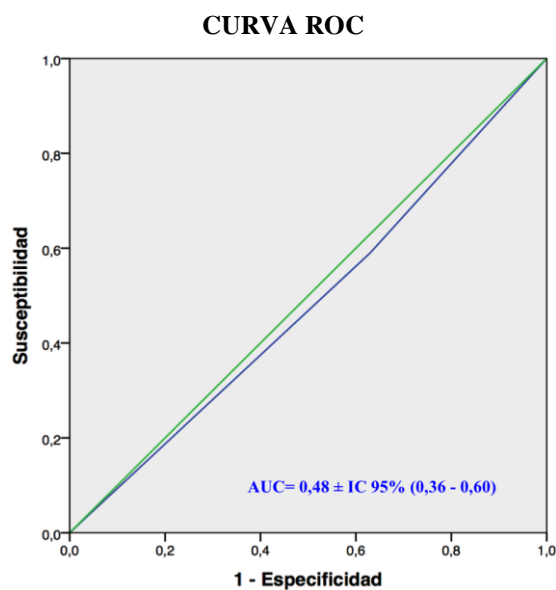


Gráfico 17. Curva ROC - Grado de Endometriosis. AUC= área bajo la curva. El valor próximo a 0,5 informa de que el grado de endometriosis presenta un valor predictivo casi nulo respecto a la probabilidad de gestación.

Antecedente de Cirugía

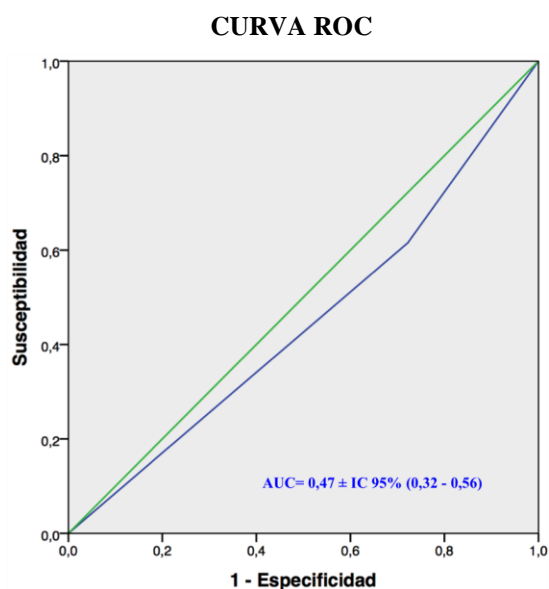


Gráfico 18. Curva ROC – Antecedente Cirugía. AUC= área bajo la curva. El valor próximo a 0,5 informa de que el antecedente de cirugía previa al ciclo no es predictivo respecto a la probabilidad de gestación.

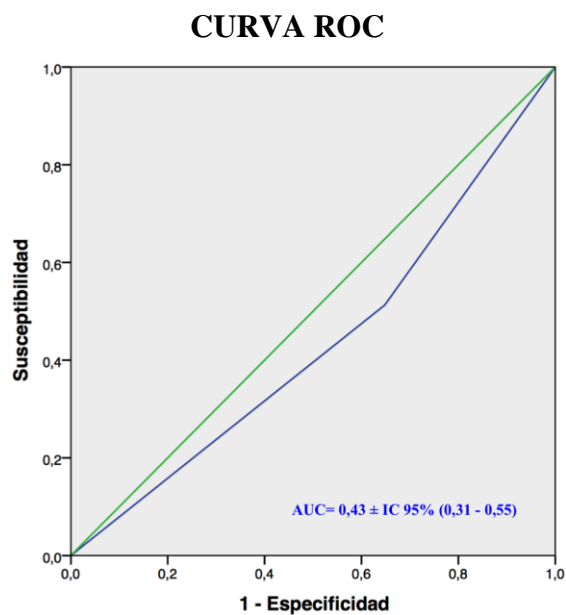
Cirugía previa sobre Ovario

Gráfico 19. Curva ROC – Cirugía Ovario. AUC= área bajo la curva. El valor próximo a 0,5 informa de que el antecedente de cirugía sobre el ovario no es predictivo respecto a la probabilidad de gestación.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

El tratamiento ideal para la infertilidad asociada a endometriosis no está todavía bien establecido pero las técnicas de reproducción asistida son actualmente las responsables de las mejores tasas de éxito. Diferentes aspectos relacionados con el empleo de la fecundación in vitro en pacientes con endometriosis resultan aún controvertidos. Se cuestiona si las tasas de gestación y recién nacido vivo son comparables a las de otras indicaciones de reproducción asistida, si el grado de afectación de la endometriosis condiciona los resultados, si el antecedente de cirugía o premedicación benefician o perjudican el éxito de la FIV o si la intervención sobre el ovario en caso de endometrioma, mejora o empeora los parámetros de respuesta ovárica y la calidad ovocitaria.

El principal hallazgo de este estudio es que el grado de endometriosis no supone diferencias significativas en los resultados de los ciclos de fecundación in vitro analizados. La edad de la paciente junto con un manejo multidisciplinar coordinado orientado precozmente a una Unidad de Reproducción Asistida, es el principal determinante del pronóstico reproductivo de la infertilidad asociada a endometriosis, y el indicador fundamental de éxito de la FIV aplicada en estos casos. El antecedente de cirugía o la historia previa de intervención por endometrioma tampoco suponen diferencias a la hora de analizar los resultados de los 105 ciclos incluidos en nuestro estudio. Las tasas de implantación, gestación, aborto o RNV parecen acordes a las tasas globales de la Unidad de Reproducción Humana (URH) donde se desarrolla el trabajo así como a los datos nacionales publicados por la SEF en base a grupos de edad o a las estadísticas americanas recientemente reportadas por el CDC (49). A continuación analizamos en detalle las concordancias y discrepancias de nuestros hallazgos con la bibliografía existente.

1. ENDOMETRIOSIS Y RESULTADOS DE FIV/ICSI

Los datos publicados en la literatura respecto a la influencia que el diagnóstico de endometriosis ejerce sobre los resultados de la FIV son contradictorios. El metaanálisis clásico de *Barnhart y cols.* que incluía un total de 22 estudios, establecía peores tasas de gestación en pacientes con endometriosis al compararlas con esterilidad de origen tubárico, con una OR de 0,56 IC95% (0,44 - 0,7). Así mismo el número de ovocitos recuperados, la tasa de fecundación y la tasa de implantación resultaban inferiores en el grupo de estudio y a

mayor grado de afectación de la endometriosis, se agudizaba el descenso en los resultados (83). A este metaanálisis siguieron otros con resultados contradictorios, en la **Tabla 14** se resumen los más relevantes publicados hasta la fecha.

AUTOR Y AÑO	ESTUDIOS INCLUIDOS	RESUMEN RESULTADOS (TG) y CONCLUSIONES ENDOMETRIOSIS-FIV/ICSI
Barnhart 2002	22	OR 0,56 IC95% (0,44 - 0,7). TI y RO menores. Peores resultados E vs C (peor a mayor grado de E).
Gupta 2006	6	ENDOMETRIOMA: OR 1,17 IC95% (0,85 - 1,60). Menor RO con E, no DS en TG
Tsompou 2009	20	ENDOMETRIOMA: OR 0,92 IC95% (0,61 - 1,38). NO DS
Harb 2013	27	TGC: EL vs C, OR 0,94 IC95% (0,83 - 1,07) / ES vs C, OR 0,79 IC95% (0,69 - 0,91). Menor TI y TGC en ES
Barbosa 2014	78	TGC: OR 0,95 IC95% (0,89 - 1,02). NO DS E vs C. NO DS EL vs ES
Hamdam 2015	36	TGC: EL vs C, OR 0,84 IC95% (0,69 - 1,03) / ES vs C, OR 0,60 IC95% (0,44 - 0,81). EL= C, ES<C. NO DS E vs C en TRNV
Hamdam 2015 (2)	33	ENDOMETRIOMA/TGC: OR 1,17 IC95% (0,87 - 1,58) NO DS E vs C
Yang 2015	9	ENDOMETRIOMA/TGC: OR 1.26 IC95% (0.78 - 2.05). NO DS EN RO.
Rossi 2016	13	TGC: EL vs C, OR 0,99 IC95% (0,63 - 1,56) / ES vs C, OR 0,45 IC95% (0,29 - 0,70). NO DS en TRNV

Tabla 14. Resumen de los Metaanálisis sobre Endometriosis - FIV/ICSI. Los resultados se expresan en riesgo relativo (**OR**) con intervalo de confianza (**IC**) al 95% referido a tasa de gestación (**TG**) o tasa de gestación clínica (**TGC**), según publiquen los autores sus hallazgos. Los estudios centrados en la influencia del endometrioma (**ENDOMETRIOMA**) se señalan en la columna “resumen de resultados”. **TI**= tasa de implantación, **RO**= respuesta ovárica, **E**= endometriosis, **C**= control, **DS**= diferencias significativas ($p<0,05$). **EL**= endometriosis leve, estadios I y II ASRM. **ES**= endometriosis severa, estadios III y IV ASRM.

Del análisis conjunto de todos ellos destaca la heterogeneidad en los resultados. La tendencia predominante es hacia un descenso del éxito de la FIV en pacientes con endometriosis pero la evidencia disponible no es concluyente. Uno de los trabajos más comprehensivos es el del grupo de Birmingham de *Harb y cols.*, que incluye 27 estudios observacionales con más de 8900 pacientes y, excluyendo antecedentes controvertidos como

la cirugía, analiza las diferencias entre endometriosis leve o severa respecto a un grupo control sin pacientes con endometriosis. Concluye que la presencia de enfermedad avanzada reduce significativamente las tasas de implantación y gestación clínica pero en contra de lo publicado por *Barnhart y cols.*, no encuentra diferencias entre los resultados del grupo con endometriosis leve frente al control. La tasa de recién nacido vivo aunque tiende a disminuir en el grupo con endometriosis severa, no se puede demostrar afectada en el total de pacientes con endometriosis respecto al grupo control (84). Algo similar podemos extraer de los metaanálisis de *Rossi y cols.* y *Hamdam y cols.*, en ninguno de ellos se encuentran diferencias estadísticamente significativas al evaluar las tasas de RNV entre el grupo de estudio frente a control. Ambos consideran comparables los resultados de FIV-TE entre el grupo endometriosis leve y el global de indicaciones para la TRA utilizada pero reportan peores tasas de gestación clínica, implantación y respuesta ovárica a la estimulación en los casos de endometriosis severa (85, 99).

Partiendo de estos hallazgos, en nuestro análisis comparativo se evaluaron los resultados de 67 ciclos de endometriosis severa frente a los 38 casos del grupo de afectación leve. Si la falta de homogeneidad es una de las principales críticas de los metaanálisis (74), podemos decir que nuestra población de estudio se mostró homogénea, tanto en edad como características de reserva ovárica basales, antecedentes de cirugía o quistectomía por endometriosis. Los 105 casos incluidos fueron sometidos al ciclo de FIV-TE en una única unidad de reproducción asistida, durante un breve período de tiempo (2013-2014), manejados por el mismo equipo multidisciplinar experto en la materia y con ello, bajo criterios consensuados y constantes respecto al modo de proceder con la enfermedad. No se establecieron limitaciones como la “no existencia de cirugía previa” (84) o el empleo de un único protocolo de estimulación ovárica (60), ni se condicionó el uso de premedicaciones, tipo de gonadotropinas o dosis (100), la distribución de dichas variables fue uniforme en ambos grupos de endometriosis. Únicamente el protocolo largo con agonistas de la GnRH mostró una mayor frecuencia en el grupo de endometriosis severa respecto a la leve, lo que no se corresponde con ningún esquema predeterminado, sino que probablemente, el análogo fue indicado en el período de espera hasta la FIV para controlar la sintomatología dolorosa en estas pacientes y, ya administrado, se aprovechó como premedicación al programar el ciclo (101). De cualquier modo, ambos protocolos de estimulación ovárica han demostrado ofrecer tasas de éxito equiparables tanto en mujeres con endometriosis como en el global de indicaciones de fecundación in vitro (102, 103). Bajo estas consideraciones, en nuestro

estudio no se encontraron diferencias significativas respecto a parámetros clínicos (tasa de implantación, tasa de gestación, aborto o RNV) ni de respuesta a la estimulación ovárica (duración de la estimulación, ovocitos obtenidos, ovocitos maduros, embriones transferidos), concluyendo que el grado de enfermedad no resulta un determinante pronóstico para los resultados de FIV en pacientes con endometriosis.

En esta línea el metaanálisis del grupo brasileño de *Barbosa y cols.* (98), incluyendo un total de 78 estudios, realiza un subanálisis con 29 de ellos para comparar los resultados entre endometriosis leve (I/II ASRM) vs severa (III/IV), sin encontrar diferencias que alcancen la significación estadística salvo un menor número de ovocitos recuperados en el grupo de enfermedad severa (diferencia media -1,03 IC95% -1,67 a -0,39), aspecto que no demuestra relevancia aparente en los resultados clínicos definitivos. *Barbosa y cols.* critican además a los metaanálisis previos (*Barnhart y cols.* y *Harb y cols.*), que no publican en sus comparativas las tasas de aborto. Para el grupo brasileño tampoco las diferencias resultan significativas en esta apartado y en los 105 ciclos de endometriosis analizados en nuestro estudio tampoco la tasa de aborto en endometriosis leve frente a severa alcanza repercusión estadística ($p=0,3$).

2. CIRUGÍA PREVIA POR ENDOMETRIOSIS Y RESULTADOS DEL CICLO DE FIV-TE

La cirugía ha supuesto históricamente un elemento central en el manejo de la infertilidad asociada a la endometriosis pero sus inherentes dificultades y complicaciones así como el rápido avance de las técnicas de reproducción asistida, la han convertido en una herramienta de eficacia cuestionable. Su indicación con fines reproductivos actualmente es muy discutida y los posibles beneficios que la intervención quirúrgica previa pueda ejercer sobre los resultados del ciclo FIV/ICSI posterior, quizá sea hoy el punto central del debate (77). El papel de la cirugía aplicada a endometriosis severa con el objetivo de restaurar la anatomía, resolver complicados síndromes adherenciales y extirpar endometriomas de gran tamaño, dio lugar a metaanálisis ya antiguos como el de *Adamson y cols.* publicado en 1994, que demostraba mejores resultados reproductivos con la cirugía frente a tratamiento médico o conducta expectante (76). Pero entonces no se hablaba de FIV y tampoco se describían las

características de la población de estudio respecto al grado de endometriosis. Pronto tuvo que confrontarse este teórico beneficio con los elevados riesgos quirúrgicos reportados aún en equipos entrenados (104), y con la documentación de un posible fallo ovárico iatrogénico secundario a la cirugía del endometrioma (105). Las tasas de éxito de la cirugía en cuanto a infertilidad, la sitúan los últimos años alrededor del 25% en una época donde dicho porcentaje es fácilmente superado por un ciclo de FIV (39).

En cuanto a la endometriosis leve, la cirugía se planteaba con la finalidad de disminuir el ambiente tóxico intraperitoneal extirpando las adherencias y lesiones superficiales, buscando evitar así las alteraciones sobre la foliculogénesis, fecundación o función tubárica. La publicación de 2 metaanálisis reportando mejoría en los resultados reproductivos postcirugía invitó a discusiones al respecto (38, 73). *Duffi y cols.* publican una tasa de RNV, OR 1,9 IC95% (1,20 - 3,16) a favor de la cirugía, y *Jin y cols.* una TGC, OR 1,4 IC95% (1,24 - 1,68) en la misma línea, pero lo cierto es que ambos grupos deben sus resultados a la influencia ejercida por un único estudio (106), cuyo tamaño muestral resultaba claramente superior al resto de trabajos incluidos en sus metaanálisis.

En nuestro grupo de estudio el porcentaje de cirugía previa en relación con la endometriosis alcanza el 69,5% (73/105 ciclos). Diferenciando por grados de enfermedad, resulta llamativo que el 95,5% de los casos de endometriosis severa (64/67) presentan antecedentes de cirugía comparado con un 23% (9/38) en el grupo de endometriosis leve. Esto es fácilmente explicable atendiendo a consideraciones clínicas. Gran parte de las pacientes incluidas en nuestro análisis provenían de la Unidad de Endometriosis del HULP a la que como comentamos, llegaban remitidas de diferentes puntos del SNS. Parece fácil deducir que el motivo de remisión más frecuente no era el deseo reproductivo sino la sintomatología exacerbada, principalmente dolor, o la solicitud de cirugía por parte de un equipo especializado. El análisis de los resultados de FIV/ICSI en base a dicho antecedente de cirugía previa se plantea con objeto de valorar la influencia de la misma sobre el éxito reproductivo en una población con importante afectación severa de la enfermedad, punto en el que carecemos de ensayos clínicos randomizados en la literatura publicada (51). La descripción de edad así como características basales de RO se mostraron comparables entre el grupo de “Sí” y “No cirugía”. Las diferencias observadas en cuanto a duración de la EO, dosis media de gonadotropinas u ovocitos recuperados no fueron significativas. Se objetivó mayor tasa de fecundación y mayor número de embriones criopreservados favorable al grupo

sin antecedente de cirugía pero los resultados clínicos en cuanto a tasa de implantación, tasa de gestación, aborto o RNV no fueron significativamente distintos. Acorde a estos hallazgos y de acuerdo con las últimas recomendaciones de la ESHRE (38), proponemos no realizar indicación de cirugía (independientemente del grado de afectación de la endometriosis), con el fin único de mejorar los resultados reproductivos dado que la FIV, aisladamente, proporciona a estas pacientes mayores tasas de éxito. Si bien y dado que no parece empeorar significativamente los resultados, se podría realizar la cirugía de la endometriosis si por otros motivos, como el dolor, estuviera indicada y entonces deberíamos explicar detalladamente a la paciente los beneficios y riesgos de la intervención.

El metanálisis de *Rossi y cols.*, incluido en la tabla inicial y publicado recientemente, menciona entre sus conclusiones hallazgos en esta misma línea. En su estudio, el antecedente de cirugía no mejora significativamente los resultados del ciclo de FIV posterior. De hecho, cuando la cirugía es invasiva, la tasa de gestación resulta inferior comparándola con cirugía sólo diagnóstica aunque no hay diferencias en cuanto al porcentaje de RNV. El propio autor reconoce que los trabajos utilizados para dicha comparativa son heterogéneos y que probablemente sean necesarios nuevos ensayos clínicos para evaluar la localización de la endometriosis sobre la que se interviene así como la técnica quirúrgica empleada puesto que todo ello puede suponer sesgos en los resultados. Acorde a estas reflexiones, existen estudios focalizados no sólo en analizar la intervención quirúrgica en base a los grados de endometriosis sino para los diferentes tipos de enfermedad. En la afectación profunda, la extirpación de nódulos rectovaginales o la resección intestinal parece presentar el mayor riesgo de complicaciones graves (107) pero también mejorar las opciones reproductivas; aspecto controvertido y en cualquier caso, beneficio restringido a equipos muy especializados (108). La endometriosis ovárica puede comprometer la ovulación, alterar la foliculogénesis y con ello interferir en la calidad ovocitaria/embrionaria aún en el contexto de una afectación leve. Cuando la endometriosis ovárica es severa, parece distorsionar el tejido sano circundante, interferir en la respuesta ovárica y relacionarse con algunas complicaciones graves como la torsión, rotura con infección, peritonitis o cancelación de la punción ovárica durante el tratamiento de FIV. Pero el papel de la cirugía sobre la afectación ovárica pensamos que requiere una mención aparte.

3. CIRUGÍA PREVIA SOBRE EL OVARIO: EL DEBATE SOBRE EL ENDOMETRIOMA

El efecto que el endometrioma o su abordaje quirúrgico puedan ejercer sobre los resultados reproductivos ha sido y continua siendo, el punto más controvertido de la relación endometriosis - infertilidad. Supone una de las lesiones ginecológicas benignas más frecuentes en mujeres en edad reproductiva y ante el deseo de gestación, su intervención quirúrgica ha sido el estándar de actuación durante muchos años (109). Con el auge de las técnicas de reproducción asistida, la FIV ha ido sustituyendo a la cirugía como primera opción de tratamiento en muchos casos y nos encontrábamos pacientes infértiles con endometrioma candidatas a una fecundación *in vitro*. Entonces se buscó definir la “situación correcta” en la que indicar la cirugía previa a FIV y es bien conocido el esquema de *García Velasco y cols.* (110) que trataba de estandarizar la decisión sobre el abordaje del endometrioma en pacientes con deseos genésicos (**Figura 6**). El hecho de que la cirugía pudiese dañar la reserva ovárica y condicionar la posterior respuesta a la estimulación, se confrontaba con el efecto negativo que el endometrioma pudiera tener sobre la foliculogénesis y la calidad ovocitaria así como las posibles complicaciones ligadas a su presencia durante la punción folicular (111). Lo cierto es que la actitud frente al endometrioma ha ido ganando poco a poco un matiz más conservador especialmente durante los últimos años, apoyado por las recomendaciones de la guía europea publicada en 2014 (38).

Características clínicas	A favor de la cirugía	A favor del manejo expectante
Intervenciones previas por endometriosis	Ninguna	≥ 1
Reserva ovárica	Intacta	Baja
Clínica endometriosis: dolor	Presente	Ausente
Afectación bilateral	Unilateral	Bilateral
Signos ecográficos sospechosos de malignidad	Presentes	Ausentes
Crecimiento	Rápido	Estable

Figura 6. Variables clínicas a considerar para decidir cuando realizar o no cirugía en mujeres con endometrioma candidatas a FIV. Modificado de García - Velasco y cols. 2009. **a**= Reserva ovárica valorada mediante marcadores basales previos a la cirugía. **b**= signos ecográficos clásicos de malignidad (componente sólido, tabiques o papilas, ascitis peritoneal). La no existencia de intervenciones previas, buena reserva ovárica, sintomatología dolorosa, afectación unilateral o sospecha ecográfica de malignidad orientarían a la escisión quirúrgica del endometrioma. En cambio, las cirugías repetidas, alteración en los marcadores de reserva ovárica, enfermedad bilateral, ausencia de clínica y pruebas de imagen tranquilizadoras; favorecerían la actitud expectante.

Algunos de los metaanálisis más representativos para valorar el impacto del endometrioma sobre los resultados de RA están recogidos en la **Tabla 14** del primer apartado de este capítulo. Gupta y cols. no encuentran en su revisión diferencias estadísticamente significativas al comparar las tasas de gestación entre pacientes con/sin endometrioma ovárico OR 1,17 IC95% (0,85 - 1,60) pero el número de ovocitos recuperados tras la PF sí resulta significativamente favorable al grupo control sin endometrioma, con una diferencia media -1,69 ovocitos para el grupo con patología ovárica IC95% (-3,16 a -0,23), $p=0,02$ (112). Estos hallazgos parecen dejar abierta la puerta hacia la cirugía pero posteriormente otros grupos como Tsoumpou y cols. realizan un “subestudio” con 5 de los 20 trabajos incluidos en su metaanálisis, para evaluar la influencia del endometrioma comparando pacientes intervenidas y no intervenidas previo al ciclo de FIV/ICSI. No encuentran significación estadística entre las tasas de gestación o gestación clínica de pacientes con cirugía previa vs no cirugía: TG OR 0,92 IC95% (0,61 - 1,38) y TGC OR 1,34 (0,82 - 2,20). En cuanto a la respuesta ovárica, la diferencia media (DM) en el número de ovocitos

recuperados o la dosis media (Dm= expresada en “ampollas de gonadotropinas”) de gonadotropinas empleadas durante la EO, tampoco resultan significativas DM -1,53 IC95% (-3,23 a 0,17) y Dm 1,55 IC95% (-9,21 a 12,31). Y es que parece que frente al efecto negativo que una posible intervención quirúrgica pueda ejercer sobre la reserva ovárica como demostraron *Raffi y cols.* en su metaanálisis (113), ha de valorarse también la influencia que “*per se*” supone el endometrioma. Trabajos publicados recientemente como el de *Sánchez y cols.* (114) proponen diferentes mecanismos mediante los cuales el contenido tóxico del endometrioma puede comprometer el funcionamiento celular del tejido ovárico sano adyacente (**figura 7**). Un incremento en el estrés oxidativo y sus consecuencias justificarían, al menos en parte, el déficit en la calidad ovocitaria y descenso en las tasas de fecundación o implantación embrionaria clásicamente relacionados con los resultados de FIV/ICSI en pacientes con endometriosis (85).

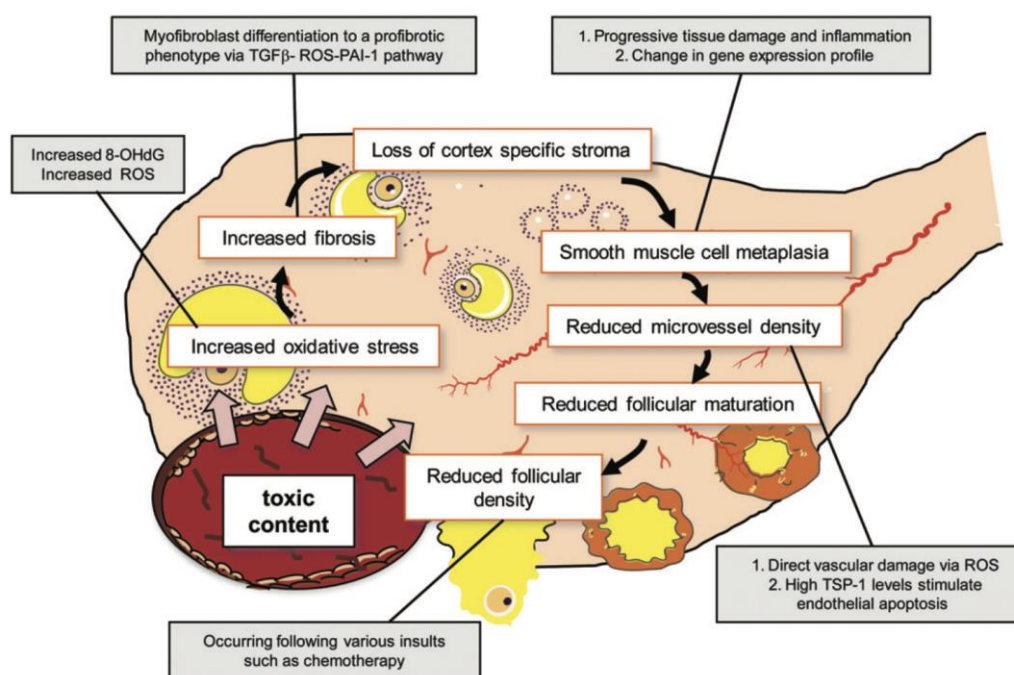


Figura 7. Efectos del endometrioma sobre el tejido ovárico sano circundante. *Modificado de Sánchez y cols. 2014.* 8-OHdG= 8-hidroxidioxiguanosina, PAI-I= inhibidor del activador del plasminógeno-I, ROS= especie reactiva oxigenada, TGF= factor de crecimiento transformante, TSP-1= trombospodina-1. El endometrioma ejercería sobre el ovario adyacente un efecto tóxico basado en el aumento del estrés oxidativo (ROS, 8-OHdG), lo que llevaría a la formación de fibrosis y pérdida de estroma ovárico especializado. El daño e inflamación crónica inducen la metaplasia de células musculares lisas y la reducción microvascular debida a apoptosis

endotelial que podrían comprometer la densidad y maduración folicular en la corteza ovárica. Algunos de estos insultos tisulares se asemejarían a los provocados por determinadas quimioterapias.

En nuestra población de estudio, el porcentaje de ciclos con cirugía previa sobre el ovario es elevado 60,9% (64/105) y de ellos la mayoría encuadrado en el grupo de endometriosis severa (57/64), gradación que parece corresponder con la necesidad de abordaje de un endometrioma (115). De modo que, aunque los resultados puedan solaparse con los referidos al grado de enfermedad, realizamos el análisis en base al antecedente de cirugía sobre el ovario “SÍ” o “NO” previa al ciclo de FIV/ICSI. Las características basales respecto a edad y marcadores de reserva ovárica se mostraron comparables entre ambos grupos. No se encontraron diferencias en cuanto a duración ni dosis media de gonadotropinas empleadas para la estimulación ovárica. El número total de ovocitos recuperados resultó mayor en el grupo de NO cirugía ovárica acorde a lo reportado por revisiones recientes (109) pero sin alcanzar en nuestro caso la significación estadística al igual que el número de ovocitos fecundados. La tasa de implantación sí alcanzó diferencias significativas (30,7% vs 18%, $p=0,04$) favorables al grupo sin cirugía, pero ni la tasa de gestación ni la de RNV confirmaron dichas diferencias, resultando comparables entre ambos grupos.

De manera que como concluye *Hamdam* en su metaanálisis centrado en el endometrioma (87), actualmente no puede establecerse una recomendación dogmática sobre su manejo. Deberemos consensuar en cada caso la actitud más apropiada, advirtiendo a la paciente sobre los posibles riesgos de la cirugía a la vez que sobre las ventajas y desventajas de mantener intacto el endometrioma durante la EO (**Figura 8**). Aspectos como la edad de la paciente, el tamaño del endometrioma y el estado de los marcadores de reserva ovárica serán fundamentales a la hora de realizar esta valoración personalizada, puesto que parecen relacionarse con el riesgo de un posible fallo ovárico precoz post-cirugía (109).

La experiencia del equipo quirúrgico así como la técnica empleada continúan siendo objeto de continuas publicaciones los últimos años. Se ha demostrado como un equipo entrenado especializado en endometriosis puede determinar diferencias sobre el resultado de la cirugía, respecto a los objetivos perseguidos, pero también evitando la iatrogenia (116). La técnica empleada se ha mostrado igualmente relacionada con el éxito quirúrgico y la disminución de

recidivas. Parece que la escisión de la cápsula mediante la maniobra clásica de tracción - contracción aporta mejores resultados frente a alternativas como el drenaje y la coagulación quirúrgica (117).

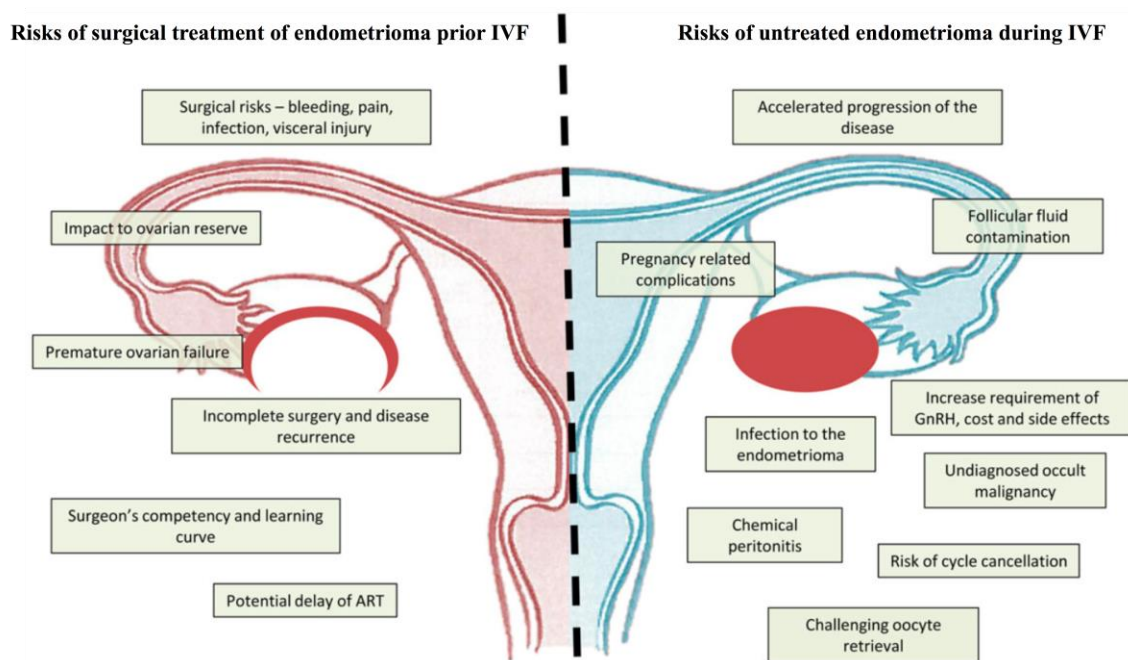


Figura 8. Riesgos del abordaje quirúrgico del endometrioma previamente a la TRA y riesgos de mantenerlo intacto durante la EO. Modificado de Hamdan y cols. 2015 “Impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes”. Los principales riesgos asociados a la cirugía serían el sangrado, la infección o la lesión de vísceras adyacentes así como el daño sobre la reserva ovárica y un hipotético fallo ovárico precoz iatrogénico. La destreza y la curva de aprendizaje del cirujano condicionarían tanto el éxito quirúrgico como el riesgo de recurrencias, y habría de valorarse el retraso que la cirugía suponga para el inicio de la TRA. Por otro lado, la realización de la FIV con el endometrioma “*in situ*” podría acelerar su crecimiento y no permite descartar la existencia de algún foco de malignidad al no disponer de análisis anatomopatológico para su valoración. Puede aumentar el requerimiento de gonadotropinas durante la EO, comprometer la respuesta hasta provocar la cancelación y causar problemas durante la recuperación ovocitaria. La contaminación del líquido folicular y las raras complicaciones como infección y peritonitis secundaria también habrán de tenerse en cuenta cuando no se opere el endometrioma.

Probablemente esto pueda explicar las positivas cifras encontradas en el grupo de pacientes sometidas a cirugía ovárica en nuestro estudio. Al comparar las poblaciones basales, no se apreciaron diferencias que justificaran en dicho grupo una afectación inicial de la reserva

ovárica previo al ciclo de FIV-TE y tampoco la respuesta ovárica durante el ciclo resultó significativamente afecta. De modo que en centros experimentados, con equipos quirúrgicos entrenados en la cirugía del endometrioma, el antecedente de intervención sobre el ovario no parece representar una situación desfavorable de cara al pronóstico reproductivo del posterior ciclo de FIV-TE. Si bien, de la misma forma, al no demostrar mejoría en el global de los resultados, no deberá indicarse la quistectomía ovárica previa a FIV únicamente con el fin de alcanzar el éxito de la TRA indicada.

4. LA EDAD COMO FACTOR DETERMINANTE DEL PRONÓSTICO REPRODUCTIVO EN LA PACIENTE CON ENDOMETRIOSIS

La edad como determinante fundamental del éxito reproductivo en la infertilidad asociada a endometriosis es el eje central de nuestro planteamiento. Los complejos y amplios metaanálisis publicados establecen comparativas en base al grado de enfermedad, antecedente de cirugía o presencia/ausencia de endometrioma y su abordaje, pero al evaluar los datos ninguno de ellos realiza consideraciones explícitas respecto a la edad (109).

En los 105 ciclos estudiados en nuestra población de endometriosis, realizamos un subanálisis de los datos en base al punto de corte de 38 años, diferenciando el grupo <38 años y el grupo ≥ 38 y ≤ 40 . No se encontraron diferencias significativas en los marcadores basales de reserva ovárica. La duración de la EO y la dosis media de gonadotropinas fue algo superior en el segundo grupo, pero lejos de una $p < 0,05$. Tampoco se encontraron diferencias relevantes en el número total de complejos recuperados, ovocitos maduros (MII), fecundados, número de embriones total o embriones transferidos. La tasa de implantación, sin alcanzar la significación estadística 26,3% vs 14,5%, $p = 0,1$, mostró una tendencia favorable al grupo más joven, tendencia que posteriormente se significó al analizar las tasas de gestación y recién nacido vivo, puesto que ambas tasas resultaron estadísticamente favorables a las pacientes <38 años (TG 48,6% vs 21,7%, $p = 0,02$ y TRNV 45,3% vs 14,5%, $p = 0,04$).

Está demostrado que el potencial reproductivo de la mujer decrece con la edad y que esto se debe fundamentalmente, a la depleción gradual del número de óvulos existentes en el ovario y al descenso en su calidad (118), (**Figura 9**).

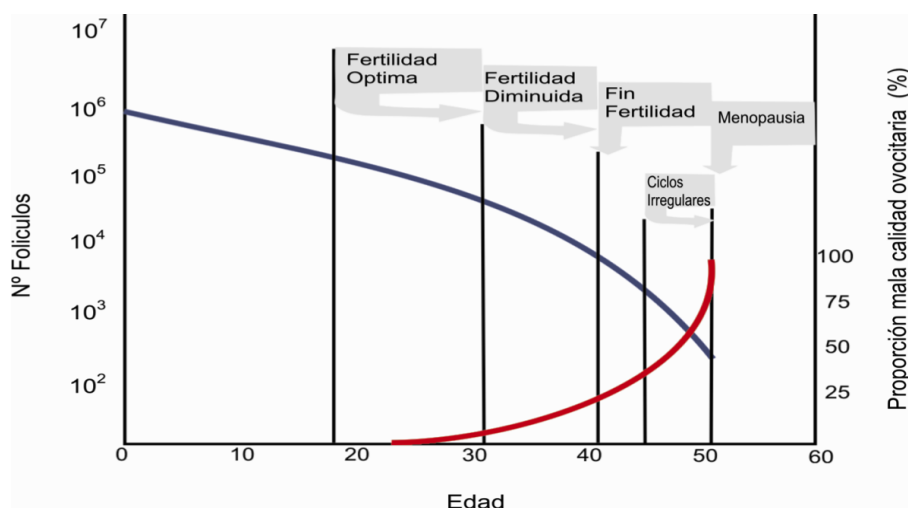


Figura 9. Evolución Natural de la Reserva Ovárica. Modificado de Bruin & Velde 2004 “*Female Reproductive Aging: concepts and consequences*”. Las curvas representan como, de manera sincrónica, al avanzar en edad disminuye el número de folículos existentes en el ovario e incrementa la proporción de ovocitos de mala calidad.

El ovocito competente capaz de fecundar, formar un buen embrión y resultar en embarazo, debe reanudar primero su proceso de meiosis tras permanecer en estado quiescente desde la vida fetal hasta la adolescencia, y esta segunda meiosis parece estar influenciada por la edad (119). Errores en la segregación génica o en la funcionalidad del huso meiótico explican alteraciones en la competencia y ocasionan las aneuploidías embrionarias (120). Un estudio reciente ha publicado un retraso en la extrusión del segundo corpúsculo polar al comparar pacientes ≥ 38 años respecto a mujeres más jóvenes (121), lo que parece concordar con los hallazgos de otros investigadores sobre las alteraciones observadas en estadios iniciales del desarrollo embrionario asociadas a la edad, en trabajos, que entre otras indicaciones, diferencian también pacientes con endometriosis (122). La proporción de aneuploidías en ovocitos o embriones aumenta en paralelo con la edad de la paciente. Estudios con *arrays*

para hibridación genómica de corpúsculos polares, han demostrado que desde un 47 % en pacientes entre 27 y 31 años, la tasa de aneuploidías alcanza el 78% en mujeres mayores o iguales a 38 años (123) y esto supone el principal determinante de los resultados clínicos (124), aspecto que podemos corroborar en nuestro análisis con las tasas de gestación y RNV.

Nuestras condiciones de estudio no permitían la inclusión de pacientes > 40 años pero aunque en su mayoría no lo reportan, los metaanálisis publicados sobre endometriosis incluyen trabajos predominantemente retrospectivos con el mismo límite de edad (122). Los hallazgos comentados así como los trabajos del grupo IVI centrados en el PSG (*Preimplantation Genetic Screening*) que demuestran incrementos significativos en el porcentaje de aneuploidías en mujeres ≥ 38 años, nos orientaron a elegir el citado punto de corte para el análisis. La edad resultó definitiva para los resultados clínicos aún en una población cuyo tamaño muestral podría justificar que no se alcanzase la significación estadística. De modo que podemos afirmar, que al igual que para el resto de indicaciones de RA, para la endometriosis, la edad supone el determinante fundamental del pronóstico reproductivo en nuestro estudio, con independencia del grado de enfermedad, el antecedente de cirugía o la intervención por endometrioma.

5. ANÁLISIS CRÍTICO DE LOS RESULTADOS

Ya conocemos que en estudios sobre infertilidad asociada a endometriosis, la clasificación de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) es la más utilizada. Anualmente, dicha sociedad reporta los resultados de un elevado número de ciclos de fecundación in vitro que constituyen una importante referencia a nivel mundial por ello, pensamos que sería interesante incluir su valoración en nuestro análisis. Los datos más recientemente publicados por el CDC americano concluyen que no existen diferencias al analizar sus resultados en el subgrupo de pacientes con endometriosis frente a otras indicaciones de fecundación in vitro (49). Y tras estas aseveraciones, la ASRM nos invita a reflexionar sobre la asociación de la endometriosis con otros factores de esterilidad, especialmente en los casos de endometriosis leve, defendiendo que esto puede sesgar los resultados. Propone una comparación entre un grupo con diagnóstico exclusivo de

endometriosis frente al formado por otras indicaciones de FIV y encuentra resultados discretamente favorables al primero, reportados en un artículo pendiente de publicación (40).

Estas consideraciones reflejan cierto paralelismo con lo observado en nuestra población de estudio. El diagnóstico de Esterilidad de Origen Mixto es predominante, asociando la endometriosis otras indicaciones de reproducción asistida en el 77% de los casos como factor masculino, baja reserva ovárica, factor tubárico o fallo de IAC. Al comparar los resultados de nuestro subgrupo de endometriosis con los generales obtenidos en la Unidad de Reproducción Asistida del HULP, no podemos demostrar ningún tipo de desventaja ligado a la enfermedad estudiada, resultando las tasas de gestación y RNV ligeramente superiores en el grupo de endometriosis. Los estándares en la práctica clínica así como los límites legislativos son diferentes y por tanto, no tendría sentido plantear un análisis comparativo real frente a los resultados americanos, pero representando gráficamente nuestra población de estudio respecto sus cifras y considerando el punto de corte en 38 años, las tasas de gestación y RNV resultan comparables.

El “equivalente nacional” al CDC americano para analizar los resultados de fecundación in vitro lo constituye el Informe de Registro Nacional de Actividad o Registro SEF que publicado anualmente, refleja el total de la actividad de reproducción asistida realizada en nuestro país tanto en centros públicos como privados. Comparamos, también de modo gráfico, los últimos datos reportados por la Sociedad Española de Fertilidad correspondientes al año 2014 respecto a los obtenidos en nuestro grupo de endometriosis el cual, se mostró de nuevo levemente superior respecto a tasas de gestación y RNV por transferencia e inferior en cuanto a tasa de aborto.

Por todo esto podemos afirmar que en el estudio presentado no existe un pronóstico desfavorable para FIV ligado al diagnóstico de endometriosis y que las tasas de éxito en este grupo de pacientes son equiparables al global de indicaciones de RA. Para descartar sesgos debidos al efecto de variables independientes sobre los resultados clínicos conseguidos, se completó el método estadístico con un análisis de regresión logística multivariante, sin encontrar que la edad, el grado de endometriosis, el antecedente de cirugía o la cirugía ovárica, fueran elementos de distorsión para la valoración de las tasas clínicas. Así mismo, mediante el trazado de Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), se demostró que el grado de endometriosis, la cirugía o el antecedente de intervención ovárica, no presentaban

ningún valor predictivo para la tasa de gestación, al situarse su área bajo la curva (AUC) muy próxima al valor nulo (0,05).

La limitación fundamental de este trabajo viene representada por el escaso tamaño muestral y por el análisis observacional de enfoque retrospectivo, siendo deseable aumentar la población y realizar un estudio prospectivo apoyado con otro grupo control sin diagnóstico de endometriosis. Como punto fuerte, destacamos la uniformidad en el manejo de la paciente con endometriosis en un centro de referencia. Bajo la actuación coordinada de un equipo multidisciplinar, concienciado de la importancia de una derivación precoz a la Unidad de Reproducción Asistida, lo que permite el tratamiento de la infertilidad a edades más tempranas haciendo posible los buenos resultados reproductivos presentados.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Las conclusiones alcanzadas en función de los resultados obtenidos se exponen a continuación:

1. El tratamiento de la infertilidad asociada a endometriosis presenta aspectos controvertidos siendo la fecundación in vitro la única herramienta que ha probado ampliamente su eficacia.
2. La fecundación in vitro en pacientes con endometriosis, alcanza tasas de éxito comparables entre los diferentes estadios de la enfermedad, respecto a otras indicaciones de reproducción asistida y acordes a los resultados nacionales e internacionales publicados en la literatura.
3. En infertilidad asociada a endometriosis, el antecedente de cirugía o el tratamiento médico previo al ciclo de fecundación in vitro no mejora los resultados frente a la TRA aislada.
4. La cirugía del endometrioma previa al ciclo de fecundación in vitro no ejerce influencia sobre los resultados.
5. Aunque en la literatura se describen tasas de éxito inferiores en la fecundación in vitro aplicada a endometriosis severa, los resultados conseguidos en nuestro estudio se muestran comparables a los alcanzados en pacientes con estadios leves de la enfermedad.
6. La edad constituye el determinante fundamental para el éxito de la FIV en la paciente con endometriosis. Por ello, un manejo multidisciplinar, enfocado a la derivación precoz a la Unidad de Reproducción Asistida, mejorará el pronóstico reproductivo de estas pacientes.

CAPÍTULO VII:

ANEXOS

ANEXO 1

NORMATIVA DE LA LISTA DE ESPERA DE FIV-ICSI

Estimados pacientes:


Durante los últimos años hemos asistido a un espectacular aumento de las listas de espera de Reproducción Asistida en todos los centros del SISTEMA NACIONAL DE SALUD.

A pesar de ello, los recursos técnicos y humanos son limitados, por lo que nos hemos visto en la obligación de establecer una serie de normas en la gestión de la lista de espera, con el fin de atender aquellos casos que más lo necesitan y en los que se pueden esperar mejores rendimientos de nuestros medios.

Es por ello que esta Dirección, siguiendo las normas surgidas del *Real decreto 1030/2006* y *orden SSI/2065/2014* del 31 de octubre y las dictadas por la reunión de expertos en técnicas de reproducción de los centros del Sistema Nacional de Salud, ha decidido lo siguiente:

1. Para poder iniciar el tratamiento de FIV-ICSI, la paciente debe tener menos de 40 años. (si cumple 40 años estando en la lista no se le llamará). El varón debe tener menos de 55 años. Al remitir a la pareja a la lista de espera, se deberá tener en cuenta el tiempo de demora (actualmente 2 años).
2. No se realizarán ciclos de FIV-ICSI a aquellas parejas que ya tengan algún hijo en común ni a parejas en las que ambos miembros tengan hijos previos. Si alguno de los miembros tiene algún hijo de otra pareja, se evaluará el caso individualmente por el Comité de Reproducción del Hospital.
3. Las parejas que tengan embriones criopreservados de ciclos anteriores, dentro o fuera de nuestro centro, no serán admitidos a FIV mientras no se agoten los embriones conservados.
4. Los casos de parejas con esterilidad voluntaria (vasectomía, o ligaduras trompas), quedan excluidos para la realización de ciclos de FIV-ICSI en la actual cartera de servicios del SNS.
5. Los casos de portadores de hepatitis B y C no serán admitidos para FIV hasta que no se demuestre la negatividad serológica y seminal con PCR. Los casos de portadores de VIH, no pueden ser atendidos en el Hospital La Paz, por carecer de laboratorio de Seguridad biológica. Estos pacientes podrán ser canalizados al Hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares/ Hospital Universitario Gregorio Marañón, según cada caso.
6. Aquellos casos susceptibles de beneficiarse de una selección embrionaria mediante DGP según la actual normativa del SNS, podrán ser canalizados a la Fundación Jimenez Díaz.
7. Dado que las principales sociedades científicas de medicina reproductiva así lo recomiendan, se requerirá que la paciente presente un índice de masa corporal (IMC), inferior a 30 kg/m² previo al inicio del tratamiento de estimulación ovárica. IMC superiores a 30 kg/m² se han relacionado estadísticamente con peores resultados tras el tratamiento, así como con un mayor número de complicaciones durante la gestación cuando esta llega a producirse.
8. Se realizarán dos ciclos de FIV-ICSI siempre que existan buenas expectativas de respuesta al tratamiento. Excepcionalmente se valorará realizar un tercer ciclo en aquellos casos que el comité de reproducción del hospital lo considere adecuado.
9. No se realizará estudio, ni tratamiento a mujeres solas ni con pareja del mismo sexo, ya que no está explícita esta atención en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud.
10. Cada pareja será evaluada de manera individual por el equipo médico de reproducción previo al inicio del tratamiento de FIV-ICSI. Y será decisión última de los profesionales del servicio, bajo la aprobación del Comité de Esterilidad del Hospital, la conveniente realización o no del ciclo en cada caso. Para ello se tendrán en cuenta las normas anteriormente citadas, así como la reserva ovárica de la paciente y la patología concomitante de ambos miembros de la pareja, determinantes fundamentales del binomio beneficio-riesgo en estos tratamientos.

Madrid a 29 de enero del 2015.

Subgerente Hospital Materno-Infantil

 Hospital Universitario La Paz
 Comunidad de Madrid
 SUBDIRECCIÓN GERENCIA HMI
 D. Javier Cobas Gamallo

Jefe de Servicio de Ginecología

 D. Javier De Santiago


ANEXO 2 (1)

 Hospital Universitario La Paz Hospital Carlos III Hospital Cantoblanco Paseo de la Castellana, 261 28046 MADRID ☎ 91 727 70 00	ETIQUETA (EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE) NOMBRE: PROCEDENCIA(CAMA) : NHC : FECHA :/...../..... GÉNERO :
CONSENTIMIENTO INFORMADO IDENTIFICACIÓN: M-GIN-011	SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (UNIDAD DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA)
FECUNDACIÓN IN VITRO CONVENCIONAL E INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES (ICSI) CON TRANSFERENCIA Y CONGELACIÓN EMBRIONARIA	
¿QUÉ LE VAMOS A HACER?	
<p>1. Descripción del procedimiento</p> <p>La fecundación in Vitro es un tratamiento que consta de procedimientos médicos y biológicos destinados a facilitar la unión de óvulos y espermatozoides en el laboratorio, obteniendo preembriones que serán introducidos en el útero para lograr la gestación. Puede realizarse mediante dos procedimientos diferentes: Fecundación in Vitro convencional o FIV, en la que el óvulo y espermatozoide se unen de forma espontánea en el laboratorio, y la Microinyección Espermática o ICSI, en la que la fecundación se realiza inyectando un espermatozoide en cada óvulo. De la fecundación se obtienen los preembriones. Un número limitado (entre 1 y 3) de los preembriones obtenidos será transferido al útero. El resto de preembriones viables, si hubiera, serán congelados para ser destinados a los fines legalmente establecidos.</p> <p>El procedimiento está detalladamente descrito en el documento informativo que se le ha entregado junto a este consentimiento informado, que debe leer, y que tiene por nombre: "Documento informativo para el consentimiento informado de la Fecundación in vitro (FIV) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides, con transferencia embrionaria y congelación de preembriones".</p> <p>2. Qué objetivos persigue: facilitar la unión de óvulos y espermatozoides en el laboratorio y obtener preembriones que serán introducidos en el útero para lograr la gestación.</p>	
<p>¿QUÉ RIESGOS TIENE?</p> <p>1. Riesgos generales: Los riesgos y su frecuencia de aparición se detallan con precisión en el documento informativo que le hemos entregado, y que debe leer.</p> <p>Pueden existir además riesgos relacionados con la anestesia general, que se detallan en un consentimiento informado específico.</p> <p>Así mismo, puede aparecer otra complicación no especificada, ya que en toda intervención o en el periodo postoperatorio se pueden presentar complicaciones no previsibles, o pueden ser necesarios cambios sobre lo previsto durante el curso de la intervención.</p> <p>2. Riesgos personalizados:</p> <p>Además de los riesgos anteriormente citados, las características médicas, sociales o laborales de cada paciente, pueden suponer una modificación de los riesgos generales, o la aparición de riesgos específicos. En su caso, éstos serán:</p> <p>3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo: puede lograr la gestación en casos en los que otras técnicas no lo han conseguido.</p>	
<p>¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?</p> <p>Otras posibilidades son: profundizar en el estudio de esterilidad; ovodonación o recepción de preembriones donados; plantearse la situación personal/familiar como pareja sin hijos o reflexionar sobre la posibilidad de adopción.</p>	
<p>¿NOS AUTORIZA?</p> <p>Por este documento solicitamos la autorización para realizarle el procedimiento y/o prueba al paciente, y usar imágenes e información de la Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. El anonimato será respetado.</p>	
<p>DECLARACIONES Y FIRMAS</p> <p>Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no tenga reparo en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento. Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de diciembre se informa que los datos del paciente serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del Servicio Madrileño de Salud y de la Gerencia del Hospital con fines asistenciales, de gestión, investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Hospital.</p> <p style="text-align: right;">05.00</p>	

ANEXO 2 (2)

1. Relativo a la paciente y pareja:D./D^a con D.N.I./pasaporte.....D./D.^a con D.N.I./pasaporte.....

He sido informada/o suficientemente de la intervención que se va a realizar, así como he leído detenidamente el "Documento informativo para el consentimiento informado de la Fecundación in vitro (FIV) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides, con transferencia embrionaria y congelación de preembriones", explicándome los riesgos, complicaciones y alternativas que comporta esta intervención, así como sus aspectos legales; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi/nuestra decisión. Por tanto, estoy satisfecha/o con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo/podemos retirar este consentimiento cuando lo crea/creamos oportuno, sin que esta decisión repercuta en cuidados posteriores.

En este acto presto/prestamos mi/nuestro consentimiento escrito a la utilización de técnicas de reproducción asistida: ☐ Con semen de la PAREJA ☐ Con semen de DONANTE

Respecto a la posibilidad de generar preembriones que no vayan a ser transferidos al útero en el mismo ciclo y en base a mi/nuestro proyecto reproductivo de futuro: (marcar lo que proceda)

☐ Deseo/deseamos que se generen TODOS los preembriones posibles como consecuencia de la inseminación o microinyección de todos los ovocitos obtenidos, asumiendo la obligación de congelar los preembriones viables no transferidos, y consentimos la misma.

☐ Deseo/deseamos que se genere un NÚMERO LIMITADO de preembriones, consecuencia de la inseminación o microinyección de..... (número) ovocitos, asumiendo la obligación de congelar los preembriones viables no transferidos. El resto de ovocitos serán: ☐ Vitricados ☐ Desechados

☐ Deseo/deseamos que NO se genere NINGÚN PREEMBRIÓN que no vaya a ser transferido, por lo que autorizo/autorizamos la inseminación o microinyección de un máximo de..... (número) ovocitos. El resto de ovocitos serán: ☐ Vitricados ☐ Desechados

Respecto al destino de los posibles ovocitos y/o preembriones congelados sobrantes, deseo/deseamos que su destino sea: (marcar lo que proceda)

☐ Uso propio, es decir utilización por la propia pareja, mujer o, en su caso, su cónyuge femenino.

☐ Donación con fines reproductivos (si la mujer es ≤ 35 años).

☐ Donación con fines de investigación (en base a un proyecto debidamente presentado y autorizado por las autoridades sanitarias competentes, previo informe favorable del órgano competente y consentimiento escrito de la pareja o de la mujer).

☐ Cese de su conservación sin otra utilización al finalizar el plazo máximo de conservación (cuando la receptora no reúna los requisitos clínicamente adecuados para realizar la técnica de reproducción asistida).

Soy/somos conscientes de la obligación de renovar o modificar periódicamente (cada dos años, como mínimo) **nuestro consentimiento** respecto del material criopreservado, así como de comunicar al centro cualquier cambio de domicilio o circunstancia personal que pueda afectar a su destino (separación, fallecimiento o incapacidad sobrevenida de uno de los cónyuges, etc.).

Sé/sabemos que estoy/estamos siendo atendida/os en un Hospital Universitario. Autorizo/autorizamos SI ☐ NO ☐ para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención, el cual puede ser susceptible de ser almacenado y usado, con fines docentes y científicos.

Firma de la paciente

Fecha:/...../.....

Firma de la pareja

Fecha:/...../.....

3. Relativo al médico:

Dr./Dra. he informado a la paciente a la paciente y su pareja (en el caso en que proceda) del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha:/...../.....

4. Relativo a la no aceptación (REVOCACIÓN) del Consentimiento Informado:D.^a con D.N.I./pasaporte.....

He sido informado de que puedo revocar este documento previamente a la realización de la intervención, por lo que manifiesto que **NO** doy mi Consentimiento para someterme a la realización de la misma, dejando sin efecto mi Consentimiento anterior. Deseo hacer las siguientes observaciones:

Firma de la paciente

Fecha:/...../.....

05.00

CAPÍTULO VIII:

BIBLIOGRAFÍA

1. Benagiano G, Brosens I. Who identified endometriosis? *Fertility and Sterility*. 2011 Jan;95(1):13–6.
2. Bustos López HH, Garza Leal JG, editors. *Endometriosis. Un Enfoque Médico-Quirúrgico Global*. [Internet]. 1st ed. Editorial Médica Panamericana S.A; 2013. Available from: <http://ISBN-13 9786077743880>
3. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The History of Endometriosis. *Gynecol ObsteInvest*. 2014 Jul 1;78(1):1–9.
4. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the venous circulation. *The American Journal of Pathology*. 1927 ed. New York; 1927 Mar 27;III:1–61.
5. Kennedy S. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reproduction*. 2005 Jun 24;20(10):2698–704.
6. Endometriosis-2014. SEGO. Documentos de Consenso Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2015 Oct 7;:1–107.
7. M N, J D. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. E E, MD W, editors. *Fertility and Sterility*. Belgium; 1997 Oct 17;68:1–12.
8. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertility and Sterility*. 2012 Sep;98(3):564–71.
9. Sampson JA. Endometrial carcinoma of ovary arising in endometrial tissue in that organ. 1st ed. *Arch Surg*; 1925.
10. Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R. Endometriosis and Ovarian Cancer: A Systematic Review. *ISRN Obstetrics and Gynecology*. 2011;2011(3):1–6.

11. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertility and Sterility*. 2011 Aug;96(2):360–5.
12. Guía de atención a las mujeres con endometriosis en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad. 2013 Jul 29;:1–85.
13. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and Infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2012 Dec;39(4):535–49.
14. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004 Apr;18(2):177–200.
15. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *British Medical Journal*. 1993 Jan 6;306:182–4.
16. Brandi S, Mcleod MD, Matthew G. Epidemiology of Endometriosis: An Assessment of Risk Factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2010 Jun 9;53:389–96.
17. Sampson JA. Perforating haemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type. *Archives of Surgery*. New York; 1921 Apr 3;3(3):245–61.
18. ASRM. Classification of endometriosis. The American Fertility Society. *Fertility and Sterility*. 1979 Dec 12;32(6):633–4.
19. ASRMr. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis:1996. *Fertility and Sterility*. 1997 May 3;67(5):817–21.
20. Acosta AA, Buttram VC, Bresch PK, Malinac LR, Franklin RR, Vanderheyden JD. A proposed classification of pelvic endometriosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 1973 Jul 30;42(1):19–25.

21. Kistner RW, Siegler AM, Behrman SJ. Suggested classification for endometriosis-relationship to infertility. *Fertility and Sterility*. 1977 Sep 18;28(9):1008–10.
22. Buttram VC. Classification of endometriosis. *Contrib Gynecol Obstet*. 1987 Jun 16;16:73–83.
23. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and Sterility*. 2010 Oct;94(5):1609–15.
24. Abrao MS, Neme RM, Carvalho FM, Aldrighi JM, Pinotti JA. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003 Jul 3;82(1):31–40.
25. Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis- a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertility and Sterility*. 1992 Nov 5;58(5):924–8.
26. Chapron C, Dubuisson JB, Chopin N, Foulot H, Jacob S, Vieira M, et al. L'endométriose pelvienne profonde : prise en charge thérapeutique et proposition d'une « classification chirurgicale ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2003 Mar;31(3):197–206.
27. Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe KW, Wustlich M. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Gynakol*. 2005 Oct 3;127(5):275–81.
28. Haas D, Chvatal R, Habelsberger A, Schimetta W, Wayand W, Shamiyeh A, et al. Preoperative planning of surgery for deeply infiltrating endometriosis using the ENZIAN classification. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013 Jan;166(1):99–103.
29. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Vercellini Nature 2014. Nature Publishing Group. *Nature Publishing Group*; 2013 Dec 24;10(5):261–75.

30. Zhao L, Gu C, Huang K, Han W, Fu M, Meng Y. Endometriosis research using capture microdissection techniques: Progress and future applications (Review). *biom rep*. 2016 Sep15.
31. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. BMRI2015 fisoP e Inmunidad Endometriosis. *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation; 2015 Jul 12;:1–12.
32. Jones KR, Searle RF, Blumer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Human Reproduction*. 1998 May 1;13:3496–502.
33. Bulun SE, Cheng Y-H, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E, et al. Progesterone resistance in endometriosis: Link to failure to metabolize estradiol. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2006 Mar;248(1-2):94–103.
34. Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, Maas JW, Dunselman GA. Tissue integrity is essential for ectopic implantation of human endometrium in the chicken chorioallantoic membrane. *Human Reproduction*. 2003 May 21;18(30):30–4.
35. Lucidi RS, Witz CA, Chrisco M, Binkley PA, Shain SA, Schenken RS. A novel in vitro model of the early endometriotic lesion demonstrates that attachment of endometrial cells to mesothelial cells is dependent on the source of endometrial cells. *Fertility and Sterility*. 2005 Jul;84(1):16–21.
36. Asante A. Endometriosis- the role of neuroangiogenesis. *Annu Rev Physiol*. 2011 Oct 5;73:163–82.
37. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Human Reproduction*. 2012 Nov 19;27(12):3412–6.

38. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2014 Feb 13;29(3):400–12.
39. Duffy J, Arambage K, Correa F, Olive D, Farquhar D. Laparoscopic surgery for endometriosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 1;:1–79.
40. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 7 ed. 2017 Jan 30;76(Suppl 2): 559.
41. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human Reproduction*. 2007 Mar 21;22(6):1506–12.
42. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Human Reproduction*. 2016 Jun 10;31(7):1588–609.
43. Registro Nacional de Actividad 2014- Registro SEF. Sociedad Española de Fertilidad 2016 Nov 1;:1–49. www.sef.es
44. Group ECW, editor. Economic aspects of infertility care: a challenge for researchers and clinicians. *Human Reproduction*. 2015 Sep 17;30(10):2243–8.
45. Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A. *Manual Práctico de Esterilidad y Reproducción Humana*. 4ª edición. 2012. Ed.Panamericana.
46. Farquhar C, Marjoribanks J, Brown J, Fauser BCJM, Lethaby A, Mourad S, et al. Management of ovarian stimulation for IVF: narrative review of evidence provided for World Health Organization guidance. *Reprod Biomed Online*. 2017 Apr.

47. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. Publicada en : «BOE» núm. 126, de 27/05/2006. Referencia: BOE-A-2006-9292. 2006 May 27;;1–10.
48. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertility and Sterility*. 2008 Jun;89(6):1657–64.
49. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. art_2013_national_summary_report. 2015 Sep 28;;1–76.
50. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Human Reproduction*. 2016 Jun 10;31(7):1475–82.
51. Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Busnelli A, Berlanda N, Vercellini P. Management of Endometriosis in the Infertile Patient. *Semin Reprod Med*. 2017 Jan 27;35(01):031–7.
52. Taylor RN, Lebovic DI. Endometriosis. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology 7th Edition*. Philadelphia; 2014 May 6;;565–85.
53. Santulli P, Lamau MC, Marcellini L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B. Endometriosis-related infertility- ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Human Reproduction*. 2016 Aug 6;31(8):1765–75.
54. Braundmeier A, Jackson K, Hastings J, Koehler J, Nowak R, Fazleabas A. Induction of endometriosis alters the peripheral and endometrial regulatory T cell population in the non-human primate. *Human Reproduction*. 2012 May 21;27(6):1712–22.
55. Bacci M, Capobianco A, Monno A, Cottone L, Di Puppo F, Camisa B, et al. Macrophages Are Alternatively Activated in Patients with Endometriosis and Required for Growth and Vascularization of Lesions in a Mouse Model of Disease. *The American Journal of Pathology*. 2009 Aug;175(2):547–56.

56. Borrelli GM, Carvalho KI, Kallas EG, Mechsner S, Baracat EC, Abrao MS. Chemokines in the pathogenesis of endometriosis and infertility. *Journal of Reproductive Immunology*. 2013 Jun;98(1-2):1–9.
57. Olkowska-Truchanowicz J, Bocian K, Maksym RB, Bialoszewska A, Włodarczyk D, Baranowski W, et al. CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ regulatory T cells in peripheral blood and peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Human Reproduction*. 2012 Dec 14;28(1):119–24.
58. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A, et al. Subpopulations of Macrophages within Eutopic Endometrium of Endometriosis Patients. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Oct 25;73(3):221–31.
59. Beste MT, Pfaffle-Doyle N, Prentice EA, Morris SN, Lauffenburger DA, Isaacson KB, et al. Molecular Network Analysis of Endometriosis Reveals a Role for c-Jun-Regulated Macrophage Activation. *Science Translational Medicine*. 2014 Feb 5;6(222):222ra16–6.
60. Opoien HK, Fedorcsak P, Polec A, Stensen MH, Abyholm T, Tanbo T. Do endometriomas induce an inflammatory reaction in nearby follicles? *Human Reproduction*. 2013 Jun 18;28(7):1837–45.
61. Yoshida S. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis. *Human Reproduction*. 2004 Jun 3;19(8):1821–5.
62. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohí J, Simon C. Exploring de mechanism of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Human Reproduction*. 1995 Jun 4;10(2):91–7.
63. Cahill DJ, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis. *Human Reproduction Update*. 2000 Feb 3;6:56–66.

64. Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Åbyholm T, Bjercke S, Ertzeid G, et al. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertility and Sterility*. 2012 Apr;97(4):912–8.
65. Khan KN, Kitajima M, Inoue T, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. 17 -Estradiol and Lipopolysaccharide Additively Promote Pelvic Inflammation and Growth of Endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2015 Apr 30;22(5):585–94.
66. Jones CJP, Inuwa IM, Nardo LG, Litta P, Fazleabas AT. Eutopic Endometrium From Women With Endometriosis Shows Altered Ultrastructure and Glycosylation Compared to That From Healthy Controls--A Pilot Observational Study. *Reproductive Sciences*. 2009 May 8;16(6):559–72.
67. Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M, Teesalu K, Salumets A, Uibo R. ORIGINAL ARTICLE: Serum Anti-endometrial Antibodies in Infertile Women - Potential Risk Factor for Implantation Failure. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Feb 3;63(5):349–57.
68. Dmowski WP, Rao R, Scommegna A. The luteinized unruptured follicle syndrome and endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1980 Jun 5;33:30–4.
69. Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol*. 1996 May 7;35:458–62.
70. Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Human Reproduction*. 1996 Jun 5;11:1542–51.
71. Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Venturini PL, Remorgida V, Ferrero S. Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Human Reproduction*. 2015 Jan 8;30(2):299–307.

72. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997 May 9;337:217–22.
73. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal–mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Human Reproduction*. 1999 May 9;14(5):1332–4.
74. Jin X, Ruiz Beguerie J. Laparoscopic surgery for subfertility related to endometriosis: A meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014 Sep;53(3):303–8.
75. Angioni S, Cela V, Sedda F, Stochino Loi E, Cofelice V, Pontis A, et al. Focusing on surgery results in infertile patients with deep endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jul 20;31(8):595–8.
76. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility- meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Nov 2;171:1488–504.
77. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Human Reproduction*. 2009 Feb 1;24(2):254–69.
78. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Ragni G, Vercellini P, Fedele L. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Human Reproduction*. 2010 Feb 8;25(3):678–82.
79. Berlanda N, Alberico D, Barbara G, Frattaruolo MP, Vercellini P. Exploring the relationship between endometriomas and infertility. *Women's Health*. 2015 Mar;11(2):127–35.
80. NICE - National Institute for Health. Fertility- Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. NICE - National Institute for Health, Excellence C, editors. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. London; 2013 May 10;63.

81. Tummon IS, ASher LJ, MARTin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1997 Jul 10;68(1):8–12.
82. Van der Houwen LEE, Schreurs AMF, Schats R, Heymans MW, Lambalk CB, Hompes PGA, et al. Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate-to-severe endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2014 May;28(5):590–8.
83. Barnhart K, Duns Moor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2002 Jun 10;77(6):1148–55.
84. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2013 Jul 3;120(11):1308–20.
85. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of Endometriosis on Assisted Reproductive Technology Outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2015 Jan;125(1):79–88.
86. Hauzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Oocyte donation and endometriosis- what are the lessons? *Semin Reprod Med*. 2013 Oct 5;31:173–7.
87. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2015 Oct 6;21(6):809–25.
88. Furness S, Yap C, Farquhar C, Cheong YC. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. Furness S, editor. Vol. 79. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996.
89. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Human Reproduction*. 2012 May 21;27(6):1606–12.

90. Kitajima M, Defrère S, Dolmans M-M, Colette S, Squifflet J, Van Langendonckt A, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2011 Sep;96(3):685–91.
91. Christianson MS, Shoham G, Tobler KJ, Zhao Y, Cordeiro CN, Leong M, et al. Measurement of antral follicle count in patients undergoing in vitro fertilization treatment: results of a worldwide web-based survey. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Sep 4;32(10):1435–40.
92. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reproduction*. 2011 Jun 13;26(7):1616–24.
93. World health organization (WHO) laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition. 5 ed. 2010 May 2;:1–286.
94. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jun 28;48(3):318–32.
95. Orvieto R, Patrizio P. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: an ongoing debate. *Reprod Biomed Online*. 2013 Jan;26(1):4–8.
96. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004635
97. Pons MC, de los Santos MJ, Múgica A, Vilches MÁ, Arroyo G, González B, et al. Grupo de Interés de Embriología de ASEBIR: estudio multicéntrico para la validación del criterio ASEBIR de valoración morfológica de embriones tempranos en día +3 y su asociación con la tasa de nacido vivo. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica*. 2014 Dec;1(2-3):50–5.

98. Barbosa MAP, Teixeira DM, Navarro PAAS, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Aug 13;44(3):261–78.
99. Rossi AC, Prefumo F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Jun 14;294(3):647–55.
100. Arce J-C, Klein BM, La Marca A. The rate of high ovarian response in women identified at risk by a high serum AMH level is influenced by the type of gonadotropin. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jun;30(6):444–50.
101. Devroey P. Ovarian stimulation regimens in women with endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003 Dec;32(8 Pt 2):S42–4.
102. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. Benschop L, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 Sep 1;(11):507–33.
103. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Al-Inany HG, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 Sep 1;(4):526–136.
104. Somigliana E, Garcia-Velasco JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. *Fertility and Sterility*. 2015 Oct;104(4):764–70.
105. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier; 2006 Aug;195(2):421–5.
106. Marcoux S, Matheus R, Bérubé S. Laparoscopic Surgery in Infertile Women with Minimal or mild Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997;337:217–22.

107. Vercellini P, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E, Fedele L. Effect of patient selection on estimate of reproductive success after surgery for rectovaginal endometriosis: literature review. *Reprod Biomed Online*. 2012 Apr;24(4):389–95.
108. Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, et al. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Human Reproduction*. 2009 Jun 18;24(7):1619–25.
109. Tao X, Chen L, Ge S, Cai L. Weigh the pros and cons to ovarian reserve before stripping ovarian endometriomas prior to IVF/ICSI: A meta-analysis. Yang W-X, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2017 Jun 2;12(6):e0177426–16.
110. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Human Reproduction*. 2009 Apr 3;24(3):496–501.
111. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Giles J, Arici A, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case–control study. *Fertility and Sterility*. 2004 May 10;81:1–4.
112. Gupta S, Agarwal A, Loret de Mola JR. Article Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2006 Jun 12;:1–13.
113. Raffi F, Metwally M, Amer S. The Impact of Excision of Ovarian Endometrioma on Ovarian Reserve: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep 12;97(9):3146–54.
114. Sanchez AM, Vigano P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Human Reproduction Update*. 2014 Feb 12;20(2):217–30.
115. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2012 Sep;98(3):511–9.

116. Yu H-T, Huang H-Y, Soong Y-K, Lee C-L, Angel Chao C-JW. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010 Jun 3;152:172–5.
117. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Hart RJ, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 Sep 1;82(2):1633–26.
118. Tatone C, Amicarelli F, Carbone MC, Monteleone P, Caserta D, Marci R, et al. Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. *Human Reproduction Update*. 2008 Mar 1;14(2):131–42.
119. Volarcik K, Sheean L, Goldfarb J, Woods L, W Abdul-Karim F, Hunt P. The meiotic competence of in-vitro matured human oocytes is influenced by donor age: evidence that folliculogenesis is compromised in the reproductively aged ovary. *Human Reproduction*. 1998 Jun 10;13(1):154–60.
120. Handyside AH. Molecular origin of female meiotic aneuploidies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2012 Dec;1822(12):1913–20.
121. Liu Y, Chapple V, Roberts P, Ali J, Matson P. Time-lapse videography of human oocytes following intracytoplasmic sperm injection: Events up to the first cleavage division. *Reproductive Biology*. 2014 Dec;14(4):249–56.
122. Grondahl ML, Christiansen SL, Kesmodel US, Agerholm IE, Lemmen JG, Lundstrom P, et al. Effect of women's age on embryo morphology, cleavage rate and competence—A multicenter cohort study. Roger Sturmey HYMS, editor. *PLoS ONE*. 2017. Apr 19;12(4):1-12.
123. Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Jaroudi S, Sarasa J, Enciso M, et al. The origin and impact of embryonic aneuploidy. *Hum Genet*. 2013 Apr 26;132(9):1001–13.

124. Gonzalez Foruria I, Peñarrubia J, Borrás A, Manau D, Casals G, Balasch J, et al. Age, independent from ovarian reserve status, is the main prognostic factor in natural cycle in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2016 Aug 7;106(2):342–7.